

Naudan munasarjarakkulat

– tutkimus hoidettujen eläinten tiinehtymisestä

Hannele Koivula

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma
Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Helsingin Yliopisto
2015



Tiedekunta - Fakultet - Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author Hannele Koivula			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Naudan munasarjarakkulat – tutkimus eläinten tiinehtymisestä			
Oppiaine - Läroämne - Subject Kotieläinten lisääntymistiede			
Työn laji - Arbetets art - Level Lisensiaatin tutkielma		Aika - Datum - Month and year 27.4.2015	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 46
Tiivistelmä - Referat - Abstract <p>Naudan munasarjarakkulat aiheuttavat taloudellisia menetyksiä lypsykarjataloudessa viivästyttämällä tiinehtymistä ja lisäämällä hoitokuluja. Tämän vuoksi munasarjarakkuloita on tutkittu paljon. Vaikka rakkuloiden kehittymiselle altistavia tekijöitä on osoitettu olevan lukuisia, rakkuloiden syntymekanismista ei ole edelleenkaan varmuutta.</p> <p>Työssä on kirjallinen osuus, jossa perehdytään tämänhetkiseen tietoon munasarjarakkuloiden syntymekanismista, tyypillisistä oireista, altistavista tekijöistä ja keinosta päästä munasarjarakkula-diagnosiin. Kirjallisuuskatsauksessa tutustutaan myös tähänastisten tutkimusten avulla tietoon käytössä olevista hoitomuodoista ja näiden hoitomuotojen tehosta. Vertailevia tutkimuksia eri hoitomuotojen välillä on rajallisesti, mikä vaikeuttaa hoitomuotojen tehon vertaamista.</p> <p>Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää munasarjarakkuladiagnosiin vaikutusta eläinten poistoihin ja tulevaan tiinehtymiseen. Aineisto kerättiin 15 karjan hedelmällisyystarkastuskäyntitietojen pohjalta noin kymmenen vuoden ajalta (lokakuusta 2000 joulukuuhun 2010). Aineistoon otettiin mukaan kaikki munasarjarakkuladiagnosiin saaneet eläimet sekä lisäksi sellaiset ennaltaehkäisevänä hormonikäsittelynä hoidetut eläimet, joilla oli munasarjoissa ylisuuri follikkeli. Aineistoon valikoitui 494 tapausta, joista 51 poistettiin puutteellisten tietojen vuoksi. Tapaukset hoidettiin joko luteotrooppisilla injektioilla (391 kpl) tai progesteroneenikuurilla (52 kpl). Koska näillä on erilaisesta ohjeistuksesta johtuen oletettavasti erilainen siemennysten ajoittuminen, niitä on tuloksissa tarkasteltu erikseen. Näiden lisäksi työssä tarkastellaan myös poikimakerran ja hoitoajankohdan vaikutusta paranemiseen, ensimmäiseen siemennykseen ja edelleen tiinehtymiseen. Paranemisen kriteerinä käytettiin kiimakiertojen käynnistymistä.</p> <p>Paraneminen tapahtui tutkimuksessa kaikista hoidoista 84,8 %:ssa ja aloitushoidoista 85,9 %:ssa tapauksista. Luteotrooppisilla injektioilla hoidetuista 85,1 % parantui, progesteroneenikuurilla 82,0 % (progesteroneenikuurilla hoidetut valikoituneesta aineistosta, eivät keskenään vertailukelpoisia). Aika hoidosta ensimmäiseen siemennykseen oli koko aineistossa 35,9 ± 22,4 vuorokautta, GnRH-injektioilla 38,7 ± 22,2 vuorokautta ja progesteroneenikuurilla 13,3 ± 2,4 vuorokautta kierukan asentamisesta. Aika hoidosta tiinehtymiseen oli koko aineistossa 65,0 ± 45,9 vuorokautta, GnRH-injektioilla 66,4 ± 46,0 vuorokautta ja progesteroneenilla 52,2 ± 44,3 vuorokautta kierukan asentamisesta. GnRH-hoidettuja eläimiä verrattiin kontrolliinsa, ja voitiin todeta, että ensimmäinen siemennys viivästyi noin kahdeksan päivää ja tiinehtyminen noin 20 päivää. Rakkula lisäsi eläimen poistoriskiä kontrolliin verrattuna 6,9 prosenttiyksikköä. Analyysissä erot olivat tilastollisesti erittäin merkitseviä.</p> <p>Tutkimuksen perusteella munasarjarakkulat, hoidettuinkin, viivästyttävät tiinehtymistä ja lisäävät eläimen poistoriskiä. Tutkimus antaa uutta tietoa munasarjarakkuloiden hoidosta ja hoitoennusteesta, erityisesti Suomen olosuhteissa. Luteotrooppisilla injektioilla hoidettujen aineisto oli kattava, mutta progesteroneenikuurilla hoidetut tapaukset olivat osittain valikoituneita ja siksi tuloksiin niiden osalta on suhtauduttava lähinnä suuntaa antavasti.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords munasarjarakkula, nauta, GnRH, Progesterone			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited Eläinlääke- ja elintarviketieteiden talon (EE-talo) Oppimiskeskus			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s) Dos, ELT. Juhani Taponen			

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1 Munasarjojen normaali toiminta kiimakierron aikana	2
2.2 Munasarjarakkulat.....	3
2.2.1 Määritelmä	3
2.2.2 Syntymekanismi	4
2.2.3 Altistavat tekijät	6
2.2.4 Oireet.....	8
2.2.5 Diagnostiikka	8
2.3 Munasarjarakkuloiden hoito.....	10
2.3.1 Hoitovaihtoehdot.....	10
2.3.1.1 Manuaalinen puristus	10
2.3.1.2 Luteotrooppiset injektiot	10
2.3.1.3 Prostaglandiini $F_{2\alpha}$	12
2.3.1.4 Progestageenit	13
2.3.1.5 Kiimansynkronointiohjelmat.....	14
2.3.1.6 Muut hoitovaihtoehdot	16
2.3.2 Hoidon kannattavuus.....	17
3 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	17
3.1 Aineisto	17
3.1.1 Rakkulan määritelmä	19
3.1.2 Hoidon tehon arviointi	19
3.2 Aineiston kuvailu	20
3.2.1 Tapausten lukumäärä ja aineiston muokkaus.....	20
3.2.2 Tapausten vuosittainen jakauma	20
3.2.3 Hoitoajankohta	21
3.2.4 Rakkulahoidot	21
3.3 Kontrollieläinten valinta.....	22
3.4 Kontrollien valinnan onnistuminen.....	24

4 TULOKSET	25
4.1 Tapausten jakautuminen poikimakerroittain	25
4.2 Hoidon teho	27
4.2.1 Hoidon teho poikimakerroittain	27
4.2.2 Hoidon teho suhteessa hoitoajankohtaan	27
4.3 Aika hoidosta ensimmäiseen siemennykseen	28
4.4 Aika hoidosta tiinehtymiseen	30
4.5 Tiinehtyminen ja eläinten poistot	34
4.6 Uusintahoidetut	35
4.7 Hiehot	36
5 POHDINTA	36
6 KIITOKSET	39
7 LÄHTEET	39

1 JOHDANTO

Nautojen hedelmällisyshäiriöt ovat yksi merkittävimmistä nautojen sairauksista. Hedelmällisyshäiriöitä on lukuisia erilaisia. Näistä munasarjarakkulat on yksi yleisimpiä ja tunnetuimpia. Munasarjarakkulan syntymekanismi on yhä epäselvä, mikä osaltaan tuo lisähaastetta tutkimukselle. Syntymekanismista on olemassa useita erilaisia teorioita, joita ei ole kuitenkaan pystytty täysin todistamaan oikeiksi. Munasarjarakkuloihin on liitetty useita erilaisia altistavia tekijöitä, mutta yksimielisyyttä niiden todellisesta vaikutuksesta ei ole. Rakkulatyyppejä on kaksi erilaista, follikulaari- ja luteaalirakkulat, mutta käytännön kenttätöskentelyssä näiden erottaminen toisistaan ei aina ole mahdollista eikä usein tarpeellistakaan.

Munasarjarakkuloita voidaan hoitaa usealla erilaisella hormonaalisella käsittelyllä. Yleisimmin käytössä ovat luteotrooppiset injektiot ja progestageenikuurit, jotka toteutetaan emätinkierukkana. Näitä molempia voidaan käyttää molempien rakkulatyyppien hoitoon. Lisäksi luteaalirakkuloihin voidaan käyttää tehokkaasti myös prostaglandiini $F_{2\alpha}$ -injektiota. Uutena hoitona ovat tulleet myös erilaiset yhdistelmähoidot, joissa eri hormoneja annetaan ennalta suunnitellussa järjestyksessä. Näissä kiimansynkronointiohjelmissa yleensä siementäminen on suunniteltu suoritettavaksi ajoitetusti. Hormonaalisten hoitomuotojen lisäksi on olemassa satunnaisia tutkimuksia myös ei-hormonaalisten hoitojen tehosta. Ei-hormonaalisia hoitoja ovat muun muassa munasarjarakkulan aspiraatio.

Tavoitteena tässä tutkimuksessa oli selvittää munasarjarakkuloista kärsivien eläinten tiinehtymiseen liittyviä seikkoja. Tarkoitus oli selvittää, vaikuttaako munasarjarakkuladiagnoosi todennäköisyyteen tulla poistetuksi karjasta tai viivästyttääkö munasarjarakkuladiagnoosi eläimen siementämistä ja tiinehtymistä. Hypoteesina on, että munasarjarakkula lisää poistoriskiä ja viivästyttää niin siementämistä kuin tiinehtymistä.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Munasarjojen normaali toiminta kiimakierron aikana

Kiimakierron normaali pituus vaihtelee lehmällä 18–24 päivään ja hieholla 18–22 päivään. Tänä aikana munasarjoissa kehittyy normaalisti 2 tai 3 follikkeliaaltoa. Varsinainen kiima, niin sanottu seisova kiima, itsessään kestää keskimäärin 15 tuntia, mutta siinä on laajaa yksilöllistä vaihtelua 2–30 tuntiin. Holstein- ja jerseyroduilla keskimääräinen kiiman kesto on noin 8 tuntia (Parkinson, 2009). Ovulaatio tapahtuu keskimäärin 28 (vaihteluväli 22–33) tunnin kuluttua kiiman alkamisesta (O'Connor, 2007).

Varsinaista kiimaa edeltää esikiima eli proestrus, joka alkaa keltarauhasen surkastumisesta ja jonka aikana dominoiva follikkeli kypsyy munasarjoissa. Kiiman eli estruksen aikana follikkelit jatkavat kasvuaan ilman samanaikaista keltarauhasta. Follikkeleiden kasvua eli follikkeliaaltoja tapahtuu läpi kiimakierron sekä tiineyden aikana (Parkinson, 2009). Follikkeleita stimuloiva hormoni (FSH) antaa follikkeliaaltojen kasvuille alkusysäyksen. Juuri ennen käyttäytymisestä havaittavan kiiman alkua follikkeleiden estradiolieritys lisääntyy voimakkaasti saavuttaen huippunsa estruksen alussa. Estrogeenipitoisuus palautuu normaaliksi ovulaatioon mennessä (Wiltbank ym., 2002; Parkinson, 2009). Toinen, pienempi erityspiikki voidaan havaita kiimakierron kuudennen päivän aikoihin. Tämä piikki on yhdistetty ensimmäisen follikkeliaallon kasvuun. Estrogeenien erittyminen saa aikaan luteinisoivan hormonin (LH) erittymisen aivolisäkkeen etuosasta. LH vaikuttaa follikkeleiden kasvuun, ovulaatioon valmiin follikkelin kypsymiseen sekä keltarauhasen muodostumiseen ja toimintaan (Parkinson, 2009).

Progesteronin pitoisuus veressä heijastaa keltarauhasen toimintaa. Progesteronipitoisuus lisääntyy tasaisesti ovulaation jälkeen ja saavuttaa maksimipitoisuutensa 7–8 päivää ovulaatiosta. Mikäli eläin ei ole tiinehtynyt, progesteronin pitoisuus pienenee nopeasti kiimakierron lopulla, noin 18. päivänä ovulaatiosta. Progesteroni estää gonadotropiinin vapautumista. Progesteronin vähentyessä tämä estovaikutus poistuu ja gonadotropiinit pääsevät vapautumaan (Parkinson, 2009). Keltarauhanen alkaa surkastua, kun kohdusta vapautuu prostaglandiini $F_{2\alpha}$ (PGF_{2 α}) (Wiltbank ym., 2002).

2.2 Munasarjarakkulat

Munasarjarakkula eli kysta (engl. cystic ovarian disease) nautojen lisääntymishäiriöiden aiheuttajina on tunnettu kauan, ja se on yksi yleisimpiä lisääntymishäiriötä naudalla (Kesler ja Garverick, 1982; Peter, 2004). Munasarjarakkuloita löydetään keskimäärin noin 10–13 %:lla lypsylehmistä (Garverick, 1997). Määrä voi kuitenkin olla todellisuudessa suurempi, sillä osa varhain kehittyneistä rakkuloista katoaa itse, eikä niitä ehditä diagnosoida (Peter, 2000). Munasarjarakkulat löydetään yleensä 60 päivän sisällä poikimisesta, sillä tähän aikaan eläimen hedelmällisyydestä ollaan erityisen kiinnostuneita (Vanholder ym., 2006). Munasarjarakkulat ovat dynaamisia rakenteita, jotka saattavat poistua itsestään ja korvautua toisella rakkulalla tai ovuloituvalla follikkelilla (Garverick, 1997). Munasarjoihin voi jäädä pitkäksikin aikaa munasarjarakkula, joka ei välttämättä kuitenkaan haittaa tiinehtymistä (Bartolome ym., 2005). Munasarjarakkula aiheuttaa merkittäviä taloudellisia menetyksiä viivästyttämällä tiinehtymistä, lisäämällä hoitokustannuksia ja aikaistamalla eläinten poistoja karjasta (Peter, 2004; Silvia ym., 2002). Tiinehtyminen viivästyy hoidosta huolimatta keskimäärin 22–64 päivää (Borsberry ja Dobson, 1989).

2.2.1 Määritelmä

Munasarjarakkulan tarkka määritelmä on ollut viime vuosien aikana keskustelun kohteena (Probo ym., 2011a). Lähteestä riippuen munasarjarakkulaksi määritellään vähintään 17–25 mm suuruinen follikulaarinen rakenne, joka säilyy munasarjoissa enemmän kuin 6–10 päivää ilman samanaikaista keltarauhasta (Garverick, 1997; Silvia ym., 2002; Wiltbank ym., 2002; Vanholder ym., 2006). Osassa määritelmistä vaaditaan lisäksi häiriintynyt tai puuttuva munasarjojen toiminta (Silvia ym., 2002; Vanholder ym., 2006). Tutkimuksissa on pystytty ultraäänellä toteamaan follikkelialtoja munasarjoissa, joissa samanaikaisesti on isoja ovuloitumattomia rakkuloita (Cook ym., 1990).

Munasarjarakkulan tyyppi voidaan luokitella tarkemmin follikulaari- tai luteaalirakkulaksi (Gundling ym., 2009). Follikulaarirakkulat ovat ohutseinäisiä ja erittävät vain vähän progesteronia, kun taas luteaalirakkuloissa on paksut seinämät, ja ne erittävät follikulaarirakkuloita enemmän progesteronia (Garverik, 1997). Follikulaarirakkuloita voi olla useita tai yksittäisiä, yhtä aikaa molemmissa munasarjoissa tai vain toisessa munasarjassa (Silvia ym., 2002). Luteaalirakkulat ovat usein yksittäisiä rakenteita (Kesler ja Garverick, 1982).

2.2.2 Syntymekanismi

Munasarjarakkula syntyy, kun yksi tai useampi follikkeli ei jostain syystä ovuloidu normaalisti (Vanholder ym., 2006). Tarkkaa munasarjarakkuloiden solu- tai molekyyli-tason patogeneesiä ei edelleenkään lukuisista tutkimuksista huolimatta tunneta, mutta häiriön uskotaan olevan useamman eri tekijän yhdessä aiheuttama (Bartolome ym., 2000; Peter, 2004). Syntymekanismien selvittämistä on todennäköisesti vaikeuttanut munasarjarakkuloiden ilmaantumisen vaihteleva ajankohta, erilaiset oireet eri eläimillä ja kaksi erilaista rakkulamuotoa (Probo ym., 2011a). Munasarjarakkuloiden syntyyn uskotaan vaikuttavan perimän lisäksi myös fenotyyppi ja ympäristötekijät (Vanholder ym., 2006).

Eniten kannatusta on toistaiseksi saanut hypoteesi, jossa häiriön uskotaan aiheutuneen hypotalamuksen, aivolisäkkeen ja lisääntymiselimistön välisestä häiriöstä (Kesler & Garverick, 1982; Lopez-Diaz & Bosu, 1992, Garverick, 1997). Tämä häiriö johtaa puutteelliseen GnRH:n vapautumiseen tai GnRH:ta tunnistavien reseptoreiden riittämättömyyteen reagointiin (Rizzo ym., 2011b). Puutteellisen LH:n erittymisen takana uskotaan edelleen olevan GnRH:n epänormaali vapautuminen hypotalamuksesta (Silvia ym., 2002; Peter, 2004).

Metalloproteiinaasien merkitystä munasarjarakkuloiden syntymisessä ei ole pystytty varmistamaan, mutta niiden kiihtynyt tuotanto tai vähentynyt inhibiittorien tuotanto voi olla osallisia häiriytyneeseen hypotalamus–aivolisäke–lisääntymiselimistö-ketjuun (Rizzo ym., 2011b).

Munasarjoissa ennen ovulaatiota olevat follikkelit erittävät estradiolia, jonka pitäisi aiheuttaa positiivinen palaute aivolisäkkeelle, jolloin GnRH:n ja edelleen LH:n pitäisi vapautua aivolisäkkeestä ja aiheuttaa ovulaatio (Peter, 2004; Vanholder ym., 2006). Kun dominoivien follikkeleiden ovulaatiota ei kuitenkaan tapahdu, FSH:n pitoisuuden nousu aiheuttaa uuden follikkeliaallon syntymisen ja samalla munasarjoihin jääneet edellisen follikkeliaallon follikkelit jatkavat kasvamista ylisuuriksi follikkeleiksi (Bartolome ym., 2005). Estrogeeneilla on todettu olevan vaikutusta follikkelin seinämän supistumiskyvyn säätelyyn (Rizzo ym., 2010). Eräässä tutkimuksessa ovuloitumattomien follikkeleiden ja rakkuloiden sisältä aspiroidusta nesteestä havaittiin normaaleita dominoivia follikkeleita pienempi estradioli- ja androstendionipitoisuus (Roth ym., 2012).

Gümen ja Wiltbank (2002b) totesivat, että verenkierrossa olevan progesteronin määrällä on todennäköisesti vaikutusta siihen, syntyykö estradiolin aiheuttamasta positiivisesta palautteesta LH:n eritysaalto vai ei. Kun estradioli-injektio annettiin korkean plasman progesteronipitoisuuden aikaan, ei yksikään tutkimuksen eläimistä tuottanut LH-aaltoa. Kun estradioli annosteltiin nousevan progesteronipitoisuuden aikaan, jokainen eläin tuotti LH-aallon. Toisessa koeasetelmassaan huomattiin, että GnRH aiheutti LH-aallon jokaiselle eläimelle huolimatta siitä, missä vaiheessa plasman progesteronipitoisuus oli, kun taas estradioli-injektio aiheutti LH-aallon vain nousevan progesteronin vaiheessa oleville.

Viimeaikaisten tutkimusten perusteella erityisesti adrenergisen hermotuksen merkitys munasarjarakkuloiden syntymisessä on korostunut, joskaan asiasta ei ole yksiselitteistä käsitystä (Rizzo ym., 2010 ; Rizzo ym., 2011b). Stressin uskotaan haittaavan erityisesti sympaattisen hermotuksen toimintaa liiallisen ja jatkuvan katekoliamiinien erityksen vuoksi (Rizzo ym., 2011b). Eräässä tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu eroa munasarjarakkuloista kärsivien ja kontrolliryhmän välillä plasman kortisolipitoisuuksissa (Probo ym., 2011b).

Negatiivisella energiataseella vaikuttaisi olevan yhteyttä munasarjarakkuloiden syntymiseen (Vanholder ym., 2006; Probo ym., 2011b). Energiataseen mittareina on tutkimuksissa käytetty insuliininkaltaista kasvuhormonia I (IGF-I), insuliinia, glukoosia, leptiiniä ja vapaita rasvahappoja (Probo ym., 2011b). Näiden markkereiden todellista merkitystä munasarjarakkuloiden muodostumisessa ei ole kuitenkaan pystytty varmasti

osoittamaan, sillä eri tutkimukset ovat antaneet ristiriitaisia tietoja tai tulokset eivät ole merkittävästi poikenneet kontrolliryhmästä (Jackson ym., 2011; Probo ym., 2011b). Insuliininkaltaista kasvuhormonia sitovan proteiinin (IGFBP) on todettu estävän FSH:n indusoimaa estradiolisynteesiä naudan granuloosasoluissa. IGFBP puolestaan vaikuttaa IGF-I:n toimintaan (Rodríguez ym., 2011).

2.2.3 Altistavat tekijät

Munasarjarakkuloiden kehittymiselle altistavia tekijöitä on löydetty lukuisia, mutta toisaalta tulokset ovat ristiriitaisia (Garverick, 1997). Eri hormonien, negatiivisen energiataseen, ruokinnan, maidontuotannon, poikimakerran, kaksostiineyden, stressin, vuodenajan ja maantieteellisen sijainnin on ajateltu vaikuttavan munasarjarakkuloiden esiintyvyyteen (Garverick, 1997; Bartolome ym., 2000; Nelson ym., 2010; Probo ym., 2011b). Nyttemmin on erityisesti hormonaalisten (esim. IGF-I) tekijöiden ja energiametaboliittien (esim. rasvahapot) merkitystä altistavina tekijöinä pyritty selvittämään (Cairolì ym., 2008; Probo ym., 2011b).

Norjalaisessa tutkimuksessa löydettiin munasarjarakkuloille altistaviksi tekijöiksi pieni (alle 35) tai suuri (yli 85) karjakoko, syksyllä poikiminen (insidenssi 1,28 % syksyllä ja 0,39 % keväällä poikineilla), useampi poikimakerta, pohjoinen sijainti sekä kaksostiineydet. Poikimisajankohdan ja maantieteellisen sijainnin yhteys todettiin merkitseväksi (Nelson ym., 2010). López-Gatius ym. (2002) totesivat poikimisajankohdalla olevan huomattavaa merkitystä munasarjarakkuloiden kehittymiselle. Kuumaan vuodenaikaan poikineilla (lämpöstressiolosuhteet) oli 2,6-kertainen todennäköisyys muodostaa aikaisen vaiheen munasarjarakkuloita verrattuna viileään vuodenaikaan poikineisiin, ja myös myöhäisen vaiheen munasarjarakkuloita esiintyi enemmän lämpimään vuoden aikaan. Syyksi ehdotettiin heikentyntä rehun syöntiä kuumassa, mikä pahentaa poikimisen jälkeistä negatiivista energiatasetta. Cole ym. (1986) eivät todenneet poikima-ajankohdalla olevan merkitystä munasarjarakkuloiden esiintyvyyteen, kun otettiin huomioon kussakin kuussa poikineiden suhteellinen määrä.

Edellisellä tuotantokaudella munasarjarakkulasta kärsineellä lehmällä oli suurempi todennäköisyys saada munasarjarakkula myös seuraavalla tuotantokaudella (Nelson ym., 2010).

Munasarjarakkuloiden periytyvyydestä on ristiriitaisia käsityksiä. Vaikka useissa tutkimuksissa ei ole todettu periytyvyyttä, Ruotsissa munasarjarakkuloiden esiintyvyys kuitenkin saatiin vähenemään jalostuksen valinnoilla vuoden 1954 10,8 %:sta aina vuoden 1977 3 %:iin (Garverick ja Kesler, 1982; Garverick, 1997).

Munasarjarakkuloita tavataan useimmiten runsastuottoisilla lehmillä. Lehmän energiatase on poikimisen jälkeen lähes poikkeuksetta negatiivinen, ja lehmä kuluttaa merkittävän osan energiansaannista maidontuotantoon (Peter, 2004). López-Gatius ym. (2002) totesivat runsaan maitotuotoksen altistavan huomattavasti munasarjarakkuloiden pitkittymiseen. Jo yhden maitokilon väheneminen tuotoksessa lisäsi todennäköisyyttä munasarjarakkulan katoamiselle ilman hoitoa. Crane ym. (2006b) sen sijaan havaitsivat munasarjarakkulan diagnosoimispäivänä vähemmän maitoa tuottaneiden eläinten parantuneen heikommin kuin keskivertoa enemmän tuottaneiden. Tutkijat pohtivat sitä, että runsaasta maidontuotannosta huolimatta lehmällä ei aina ole negatiivista energiatasetta. Muut munasarjarakkuloiden syntymiselle altistavat tekijät voivat olla maidontuotantoa merkityksellisempiä, ja siten selkeää yhteyttä ei ole pystytty osoittamaan.

Probo ym (2011b) tutkivat haihtuvien rasvahappojen ja munasarjarakkuloiden yhteyttä 7–16 viikkoa poikimisen jälkeen, jolloin viimeisellä tutkimusviikolla ero normaalisti toimivien ja munasarjarakkuloista kärsivien välillä oli merkitsevä. Normaalisti toimivilla oli korkeammat haihtuvien rasvahappojen pitoisuudet plasmassa kuin munasarjarakkuloista kärsivillä. Cairoli ym. (2008) eivät löytäneet yhteyttä haihtuvien rasvahappojen ja munasarjarakkuloiden välille samalla tutkimusajanjaksolla poikimisen jälkeen.

Munasarjarakkuloista kärsivillä lehmillä näyttää olevan useamman viikon ajan merkittävästi suuremmat IGF-I:n plasmapitoisuudet kuin normaalisti toimivilla lehmillä (Cairoli ym., 2008; Probo ym, 2011b).

2.2.4 Oireet

Tyypillisin oire munasarjarakkuloista kärsivillä lehmillä on kiimattomuus (62–85 % eläimistä) (Day, 1991; Lopez-Diaz ja Bosu, 1992; Peter, 2004). Käyttäytymismuutoksia kuten nymfomaniaa, maskulinisaatiota ja epäsäännöllisiä kiimoja havaitaan (Watson & Cliff, 1997; Parkinson, 2009). Eläin voi myös näyttää pitkittyneesti kiimaoireita, kuten vulvan turvotusta ja epämääräistä valuttelua. Lantiositeet voivat löystyä (Parkinson, 2009). Munasarjarakkulan oireilu voi olla myös vähäistä ja joskus diagnoosi tehdään vasta tiineystarkastuksen yhteydessä, kun lehmä todetaan tyhjäksi (Watson & Cliff, 1997).

2.2.5 Diagnostiikka

Munasarjarakkuloiden diagnostisointi mahdollisimman varhaisessa vaiheessa ja tehokkaasti on tärkeää, jotta oikeanlainen hoito voidaan aloittaa ajoissa (Garverick, 1997). Varhainen hoidonaloitus estää tiinehtymisen pitkittymisen. Mikäli munasarjarakkulan diagnosointi tapahtuu myöhäisessä vaiheessa, lehmän poiston riski suurenee (Peter, 2004). Lisäksi olisi tärkeää pystyä erottamaan, onko kyseessä follikulaari- vai luteaalirakkula, jotta hoitomuoto voitaisiin valita rakkulatyypin mukaan (Garverick, 1997). Rakkulatyypin määrittäminen ei kuitenkaan ole yksinkertaista kenttäolosuhteissa (Vanholder ym., 2006). Suurin osa hoitomuodoista soveltuu molempien rakkulatyypien hoitamiseen, joten käytännössä rakkulatyypien erottaminen ei ole välttämätöntä (López-Gatius & López-Bejar, 2002; Bartolome ym., 2005). Munasarjarakkulat diagnosoidaan useimmiten 40–150 vuorokauden kuluttua poikimisesta (Bartolome ym., 2005).

Perinteisin ja usein ensisijaisesti käytetty diagnostinen menetelmä on munasarjojen rektaalipalpaatio, jolloin munasarjoissa voi huomata pehmeän, nestetäytteisen ja vähintään 2,5 cm kokoisen rakenteen. Kliinisessä työssä diagnoosi muodostetaan käytännöllisistä syistä tavallisesti yhden tutkimuskerran perusteella, vaikka varma munasarjarakkulan diagnosointi vaatisikin toistetun tutkimuksen vähintään kahdeksan vuorokauden kuluttua (Garverick, 1997; Gundling ym., 2009). Kun diagnoosi tehdään

yhden tutkimuskerran perusteella, täytyy ottaa huomioon useat virhediagnoosin lähteet (Garverick, 1997).

Follikulaari- ja luteaalirakkuloiden erottamiseksi toisistaan rektaalinen tunnustelu ei ole kovinkaan luotettava menetelmä, vaikka tutkimuksen tekisi kokenut klinikko (Garverick, 1997). Palpaatiota huomattavasti luotettavampi diagnoosi saadaan ultraäänitutkimuksella, joskin virhediagnoosi on edelleen mahdollinen (Farin ym., 1990; Carroll ym., 1990; Garverick, 1997). Farin ym. (1990) huomasivat, että ultraäänitutkimus soveltui paremmin luteaali- kuin follikulaarirakkuloiden tunnistamiseen. Myös ultraäänellä tehty munasarjarakkulan diagnoosi pitäisi tarkistaa 8–10 päivän kuluttua, jolloin nähdään, onko rakenne yhä löydettävissä ilman samanaikaista keltarauhasta (Gundling ym., 2009; Rizzo ym., 2011a).

Follikulaari- ja luteaalirakkulat voidaan erottaa toisistaan melko luotettavasti seerumin progesteronipitoisuuden määrittämisellä (Farin ym., 1990). Luteaalirakkulat erittävät enemmän progesteronia verenkiertoon kuin follikulaarirakkulat, jolloin pystytään pääättelemään melko luotettavasti, kummasta on kyse (Gundling ym., 2009). Myös munasarjarakkulanesteestä voidaan tehdä progesteroni- ja estradiolimäärityksiä, mutta nämä tulevat kyseeseen lähinnä tutkimuskäytössä (Braw-Tal ym., 2009). Progesteronipitoisuuden määrittämisessä täytyy pitää mielessä virhediagnoosin mahdollisuus onteloiseen keltarauhaseen, joka ei ole patologinen rakenne (Vanholder ym., 2006).

Ultraäänitutkimuksen ja progesteronipitoisuuden määrittäminen yhdistäminen parantaa diagnoosin varmuutta. Eräässä tutkimuksessa todettiin, että 92 % follikulaarirakkuloista ja 82 % luteaalirakkuloista pystytään tällä menetelmällä diagnosoimaan luotettavasti (Doutwaite ja Dobson, 2000).

2.3 Munasarjarakkuloiden hoito

2.3.1 Hoitovaihtoehdot

Munasarjarakkuloiden hoitoon on kehitetty useita eri menetelmiä, joita kehitetään yhä edelleen muokkaamalla vanhoja hoitokäytäntöjä ja tutkimalla munasarjarakkuloiden syntymekanismeja. Joissain hoitovaihtoehdoissa pitää munasarjarakkulan tyyppi määrittää hyvän ja tehokkaan hoitotuloksen aikaansaamiseksi. Kaikkein tärkeintä munasarjarakkuloiden hoidossa on silti yhä edelleen hyvä kiimantarkkailu, sillä mikäli kiimaa ei havaita, ei eläintä voida siementää (López-Gatius ja López-Bejar, 2002).

2.3.1.1 Manuaalinen puristus

Aiemmin, ennen hormonivalmisteiden tuloa markkinoille, munasarjarakkuloita hoidettiin puristamalla ne manuaalisesti peräsuolen kautta. Nykyään puristusta ei enää suositella mahdollisten aiheutettavien sisäisten verenvuotojen ja munasarjavaurioiden takia (Kesler & Garverick, 1982; Peter, 2004). Manuaalisen puristuksen jälkeen eläimet palautuvat normaaliin kiimakiertoon noin 45 %:n todennäköisyydellä (Kesler & Garverick, 1982).

2.3.1.2 Luteotrooppiset injektiot

Munasarjarakkuloiden hoitoon tarkoitettuja hormoneita, jotka aiheuttavat aivolisäkkeen etuosan erittämän luteinisoivan hormonin (LH) vapautumisen verenkiertoon tai toimivat LH:n kaltaisesti, kutsutaan luteotrooppisiksi hormoneiksi. Näitä ovat gonadotropiineja vapauttava hormoni (GnRH) sekä ihmisen istukagonadotropiini (hCG). Lisäksi on mahdollista käyttää hoitoon myös itse LH:ta, joskin sen käyttö on huomattavasti GnRH:ta ja hCG:tä vähäisempää (Kesler & Garverick, 1982; Woluums & Peter, 1994; Garverick, 1997; Peter, 1997; Peter, 2000; Peter, 2004). hCG:n käyttöön liittyy immuunireaktioiden riski, koska se on proteiini. Sen sijaan GnRH:lla ei pienenä peptidimolekyylinä ole tällaista haittavaikutusta (Woluums & Peter, 1994; Peter 1997;

Peter 2000). Luteotrooppisten injektioiden on todettu tehoavan niin follikulaari- kuin luteaalirakkuloihin, joten tarkkaa diagnostiikkaa rakkulatyypistä ei näillä hoidettaessa tarvita (Probo ym., 2011a).

GnRH-injektio aiheuttaa luonnollisen LH-aallon kaltaisen LH:n runsaan vapautumisen noin 30 minuutin kuluessa injektioista. LH:n huippupitoisuus saavutetaan noin kahden tunnin kuluttua injektioista. Munasarjarakkula pienentyy ja muuttuu rakenteeltaan tiiviimmäksi 5–9 päivän kuluttua (Cantley ym., 1975). GnRH-injektion jälkeen munasarjarakkulan verisuonitus lisääntyy 24 tunnin kuluessa injektioista (Rizzo ym., 2009). Progesteronipitoisuus verenkierrossa kasvaa 3–9 päivän kuluttua luteotrooppisesta injektioista ja pysyy koholla jopa 18 päivän ajan (Garverick, 1997). Useimmissa tapauksista LH-aallon jälkeen tapahtuu luteinisaatio, ja luteolyysi tapahtuu noin 16–18 päivän kuluttua luteinisaatiosta (Peter, 2004). Munasarjarakkulan ovuloitumista ei ole luteotrooppisten injektioiden jälkeen havaittu, vaan GnRH aiheuttaa munasarjoissa olevien kypsien follikkeleiden ovulaation, ja muodostunut keltarauhanen palauttaa kiimakerroksen luteolyysinsä kautta (Kesler ym., 1981; Cook ym., 1990; Bartolome ym., 2000). Luteolyysin seurauksena veren progesteronipitoisuus pienenee, jolloin eläin tulee kiimaan ja ovuloi. Useimmiten eläin palautuu normaaliin kiimakerroseen 21 päivän kuluessa (Bierschwal ym., 1975; Elmore ym., 1975; Woluums & Peter, 1994; Garverick, 1997; Peter 1997; Peter 2000). Eräissä tutkimuksissa todettiin, että kiima havaittiin kiimaoireiden perusteella keskimäärin 23 päivää hoidosta (Kesler ym., 1978). Mikäli toistuvat hoidot GnRH:lla eivät ole aiheuttaneet munasarjarakkulan luteinisaatiota, hoito hCG:llä on silti saattanut onnistua (Woluums & Peter, 1994; Peter 1997; Peter 2000).

GnRH-reseptoreita on löydetty aivolisäkkeen lisäksi myös naudan munasarjoista ja nisäkkäiden selkäytimestä (Dolan ym., 2003; Rizzo ym., 2011a). Myös follikulaarirakkuloiden seinästä on in vitro -tutkimuksessa löydetty GnRH-reseptoreja (Rizzo ym., 2010). Rizzo ym. (2011a) vertasivat GnRH:n antoreitin vaikutusta follikulaarirakkuloiden paranemiseen. He antoivat koe-eläimille GnRH:n ja kontrollieläimille fysiologista suolaliuosta joko lihaksensisäisesti tai epiduraalitiilaan. Epiduraalisesti annosteltuna GnRH oli jopa tehokkaampi kuin lihaksensisäisesti annettu injektio (kiiman näytti 15 ± 3 päivän kuluttua injektioista 75 vs. 57 % eläimistä). Yhdelläkään kontrolliryhmien eläimellä ei ollut kiimaa 20 päivän kuluessa injektioista. GnRH:n epiduraalisella annostelulla ei ollut sivuvaikutuksia, ja annostelu

epiduraaltilaan onnistui vaivattomasti kaikille eläimille. Toisessakaan Rizzon ym. (2009) tutkimuksessa ei havaittu GnRH:n (lesireliini) epiduraalisella annostelulla olleen sivuvaikutuksia, ja 82 %:lta eläimistä munasarjarakkula regressoitui keskimäärin kahdeksan päivän kuluttua hoidosta. Kontrolliryhmän eläimet saivat saman annoksen fysiologista suolaliuosta epiduraalisesti, eikä yhdeltäkään kontrollieläimestä kadonnut munasarjarakkula tutkimuksen aikana.

Probo ym. (2011a) tutkivat GnRH:n (busereliini) tehoa follikulaari- ja luteaalirakkuloihin. GnRH tehosi yhtä hyvin molempiin rakkulatyyppeihin; luteaalirakkulatapauksista 71,7 % ja follikulaarirakkulatapauksista 71,3 % näytti kiiman 30 päivän sisällä hoidosta. Kiiman näyttäneet eläimet siemennettiin kerran, ja näistä tiinehtyi molemmissa ryhmissä noin 40 %. Luteaalirakkulaeläimet näyttivät kiiman follikulaarirakkulaeläimiä nopeammin (luteaalirakkula 16 päivää vs. follikulaari 24 päivää).

2.3.1.3 Prostaglandiini $F_{2\alpha}$

Prostaglandiini $F_{2\alpha}$:aa voidaan käyttää luteaalirakkuloiden hoitoon (Kesler & Garverick, 1982). $PGF_{2\alpha}$ ei tehoa follikulaarirakkuloihin (Leslie ja Bosu, 1983). Tämän vuoksi rakkulan tyyppi pitää määrittää ennen hoidon aloittamista (López-Gatius ja López-Bejar, 2002). $PGF_{2\alpha}$ aiheuttaa luteaalirakkulan regressoitumisen, ja kiima havaitaan yleensä kahdeksan päivän sisällä hoidosta (Peter, 2004). Prostaglandiini aiheutti 90 %:ssa tapauksista luteaalirakkulan häviämisen 2–5 päivän kuluessa (Dobson 1977).

Dinsmore ym. (1990) selvittivät, vaikuttaako prostaglandiini $F_{2\alpha}$:n yhdistäminen GnRH-injektioon rakkulahoidon tehoon, jolloin munasarjarakkulan tyyppiä ei tarvitsisi määrittää. Tämä ei kuitenkaan vaikuttanut merkitsevästi paranemisaikaan tai tiinehtymiseen. Tuloksissa oli kuitenkin viitteitä siitä, että eläimillä, joilla plasman progesteronipitoisuus oli yli 1 ng/ml, aika hoidosta kiimaan olisi lyhentynyt noin kolmanneksella.

2.3.1.4 Progestageenit

Progesteroni säätelee yhdessä 17β -estradiolin kanssa LH:n erittymistä vapauttamalla hypotalamuksesta GnRH:ta. GnRH säätelee suoraan LH:n erittymistä aivolisäkkeen etuosasta (Kinder ym., 1996). Progesteronihoito pyrkii palauttamaan hypotalamuksen herkkyyden estradiolille, jolloin estradioli pystyy antamaan normaalin positiivisen palautteen aivolisäkkeelle ja aiheuttamaan normaalin LH-aallon erittymisen estruksen alussa (Gümen ym., 2002a; Hatler ym., 2006). Progestageeneja voidaan annostella niin injektioina kuin emätinkierukkana. Injektiovalmistetta ei kuitenkaan ole saatavana Suomessa.

Hatler ym. (2006) totesivat, että kertainjektiona annosteltu progesteroni lyhentää munasarjarakkulan elinikään. Progesteronilla hoidetuista eläimistä 36 % ovuloi hoidon jälkeen, kun taas kontrolliryhmässä yksikään eläin ei ovuloinut. Ovulaatio tapahtui noin 11 päivää hoidon jälkeen. Pitkäkestoisella, 14 päivän progesteronikuurilla (päivittäiset injektiot) 60 % eläimistä tuli kiimaan pian hoidon jälkeen ja noin puolet näistä eläimistä tiinehtyi (Johnson & Ulberg, 1967).

Emätinkierukkana annosteltu progesteroni pienensi munasarjarakkuloiden kokoa sekä vähensi LH:n pitoisuutta ja lyhensi erittymisväliä (Calder ym., 1999; Todoroki ym., 2001). Vaikka progesteronia sisältävä kierukka aiheuttaa munasarjarakkulan melko nopean surkastumisen, palautuminen normaaliin kiimakiertoon vaatii päivittäisen progesteronin annostelun vähintään yhdeksän päivän ajan (Calder ym., 1999; Todoroki ym., 2001). Progesteronia sisältävien kierukoiden yhteydessä on käytetty myös estradiolia vapauttavaa kapselia (Kim ym., 2004), mutta estradiolin käyttö ei ole tällä hetkellä sallittua Suomessa (6/EEO/2008). Follikkeli ovuloi n. 2–4 päivää kierukan poistamisen jälkeen (Calder ym., 1999).

Iwakuma ym. (2008) ja Todoroki ym. (2001) selvittivät CIDR-emätinkierukan (controlled internal drug release) tehoa rakkulahoidoissa lihakarjalla. Iwakuma ym. (2008) suorittivat kaksi koetta, joissa kierukkaa pidettiin seitsemän päivää ja poistopäivänä eläin sai $\text{PGF}_{2\alpha}$ -injektion. Kiimakerrot käynnistyivät (toimiva keltarauhanen havaittiin) 92,9 %:lla ja 83,6 %:lla eläimistä, 60 päivän sisällä kierukan poistosta oli tiinehtynyt 71,4 % ja 54,5 % eläimistä. Tässä tutkimuksessa ei eroteltu rakkulatyyppejä. Todoroki ym. (2001) totesivat, että pitkäkestoisia munasarjarakkuloita

voi tehokkaasti hoitaa 14 päivän pituisella progestageenikuurilla (CIRD). Kaikki koeryhmän eläimet (n=9) näyttivät kiimakäyttäytymistä kolme päivää kierukan poiston jälkeen ja palautuivat normaaliin kiimakiertoon. Kontrolliryhmän eläimistä (n=6) yksi näytti kiimaoireita ja ovuloi tutkimuksen alussa. Zulu ym. (2003) tutkivat PRID-kierukan (progesterone releasing intravaginal device) tehoa munasarjarakkuloiden hoitoon ja totesivat, että PRID-kierukkaa voidaan käyttää tähän tarkoitukseen hyvin tuloksin (rakkula katosi tai pienentyi, 78 % ja 60 % tiinehtyi kaiken kaikkiaan). Kierukka asetettiin 12 päivän ajaksi ja ovulaatio tapahtui noin 2–4 päivää kierukan poistamisesta. Rakkulatyypin erottelulle ei ollut tarvetta, sillä rakkulatyypien välillä ei ollut eroa parantumisessa.

2.3.1.5 Kiimansynkronointiohjelmat

Kiimansynkronointiohjelmien hyöty perustuu siihen, että eläimet siemennetään ajoitetusti, mikä vapauttaa kiimantarkkailutyöstä (Bartolome ym., 2000; López-Gatius ja López-Bejar, 2002; Gundling ym., 2009). Lisäksi ajatuksena on, ettei rakkulatyyppiä tarvitse määrittää, vaan ohjelma, jossa on yhdistettynä sekä GnRH että PGF_{2α}, toimii molemmissa tapauksissa. Mikäli kyseessä on luteaalirakkula, aika hoidosta kiimaan saattaa lisäksi lyhentyä (López-Gatius ja López-Bejar, 2002).

Perinteisessä Ovsynch-ohjelmassa eläimet saavat päivänä 0 GnRH-injektion, päivänä 7 PGF_{2α}-injektion ja toisen GnRH-injektion päivänä 9. Modifioidussa kiimansynkronointiohjelmassa eläimet saavat päivänä 0 sekä PGF_{2α}- että GnRH-injektion, päivänä 14 PGF_{2α}-injektion ja päivänä 16 tai 36 tuntia PGF_{2α}-injektion jälkeen GnRH-injektion (López-Gatius ja López-Bejar, 2002; Gundling ym., 2009). Tämän jälkeen siemennys tapahtuu 16–24 tuntia viimeisestä injektioista (López-Gatius ja López-Bejar, 2002; Crane ym., 2006a; Gundling ym., 2009). On todettu, että PGF_{2α} tehoaa paremmin, kun se annetaan 9–15 vuorokautta GnRH:n jälkeen kuin välittömästi GnRH:n yhteydessä (Kesler ym., 1978; Nanda ym., 1988).

Ovsynch-ohjelmien vaikutusmekanismia rakkuloihin ei tarkkaan tunneta, mutta kyseessä on joko nuorempien rakkuloiden luteinisaatio tai GnRH:n vuoksi syntynyt LH-aalto, joka ovuloi dominoivan folikkelin (Gundling ym., 2009). PGF_{2α} regressoi

mahdollisen luteaalirakkulan (López-Gatius ja López-Bejar, 2002). Bartolome ym. (2005) suosittelivat munasarjojen rektaalitutkimusta ennen PGF_{2α}-injektiota. Mikäli keltarauhasta ei ole, PGF_{2α}-injektio kannattaa korvata uudella GnRH-injektiolla. Jälkimmäinen GnRH-injektio mahdollistaa ajoitetun siemennyksen aiheuttamalla ovulaation 24–32 tuntia injektioista (Pursley ym. 1995; Bartolome ym., 2000). Pienemmillä munasarjarakkuloilla (alle 3,5 cm) on parempi kiimaantulo- ja tiinehtymisennuste kuin tätä suuremmilla (Gundling ym., 2009).

Ovsynch-ohjelmaa ja sen rakkulalle modifioituja erilaisia versioita on verrattu eri tutkimuksissa. Suurta eroa ohjelmien välille ei ole saatu. Gundlingin ym. (2009) tutkimuksessa (perinteisessä ajoitettuun siemennykseen tiinehtyi 29,2 % ja modifioidussa 35,3 %). Modifioidussa ohjelmassa 30,8 % eläimistä näytti selviä kiimaoireita 10–12 päivää ajoitetusta siemennyksestä ja tiinehtyi tästä siemennyksestä. Perinteisessä ohjelmassa 10,8 % eläimistä näytti kiiman merkkejä 16–18 päivää ensimmäisestä siemennyksestä. Tämän vuoksi hyvä kiimantarkkailu olisi tärkeää vielä ajoitetun siemennyksen jälkeenkin. López-Gatius ja López-Bejar (2002) puolestaan saivat selkeät erot tiinehtyvyydessä ajoitettuun siemennykseen Ovsynch-ohjelman (tiinehtyi 3 %) ja modifioidun ohjelman (tiinehtyi 28 %) välille. Kontrolliryhmä siemennettiin kiimaoireiden perusteella, ja tässä ryhmässä 36 % tiinehtyi.

Eräässä tutkimuksessa (Bartolome ym., 2000) puolestaan verrattiin rakkulalehmillä Ovsynch-ohjelmaa, jossa siemennys suoritettiin ajoitetusti, ja toista ohjelmaa, johon kuului päivänä 0 annettu GnRH-injektio ja päivänä 7 annettu PGF_{2α}-injektio, jonka jälkeen siemennys tapahtui kiimaoireiden perusteella seitsemän päivän sisällä PGF_{2α}-injektioista. Kontrolliryhmässä eläimillä ei ollut rakkulaa, ja tämä ryhmä sai perinteisen Ovsynch-ohjelman. Ryhmien tiinehtymisprosentit olivat samoja (Ovsynch 23,6 % ja GnRH/PGF_{2α} 18 %, kontrolli 31,5 %).

Crane ym. (2006a) vertasivat CIRD-emätinkierukan ja Ovsynch-ohjelman tehoa munasarjarakkuloiden hoidossa tilaolosuhteissa, ja totesivat molemmat hoitomuodot yhtä tehokkaiksi. Tuloksiin lienee vaikuttanut kyseisen tilan kiimantarkkailun tehokkuus ja useat muut syyt. Ovsynch-ohjelman siemennysprosentin pitäisi olla 100 %, mutta tässä se oli 81,6 %. Emätinkierukalla hoidetuista lehmistä siemennettiin 43,5 %. Päätelmän mukaan emätinkierukka saattaisi olla parempi hoitovaihtoehto, mikäli kiimantarkkailu toimii. Muussa tapauksessa Ovsynch-ohjelma voisi sopia paremmin.

Ohjelmat ovat työmäärältään melko vaivalloisia ja aikaa vieviä, sillä eläintä pitää käsitellä useasti lyhyen ajan sisällä (Crane ym., 2006a).

2.3.1.6 Muut hoitovaihtoehdot

Munasarjarakkuloiden hoitoon on kehitetty myös hoitomuotoja, joissa ei välttämättä tarvitse käyttää hormoneja.

Amiridis (2009) tutki aspiraatiotekniikan soveltuvuutta munasarjarakkuloiden hoitoon erityisesti niillä eläimillä, jotka eivät vastanneet hormonihoitoihin. Munasarjarakkula tyhjennettiin aspiroimalla rakkulan sisällä oleva neste tähän tarkoitukseen valmistetulla laitteella emättimen kautta peräsuoliavusteisesti. Suurimmalla osalla eläimistä toimenpide pystyttiin tekemään muutamassa minuutissa ilman epiduraalipuudutusta, eikä siitä aiheutunut kiinnikkeitä tai muitakaan komplikaatioita. Rakkulan aspiraation jälkeen kiima havaittiin keskimäärin 15,1 päivän kuluttua ja ensimmäiseen siemennykseen tiinehtyi 33,3 %. Mikäli aspiraatioon yhdistettiin samana päivänä annettu GnRH-injektio ja päivänä 7 annettu PGF_{2α}-injektio, vastaavat luvut olivat 10,9 päivää ja 36,8 %. Ilman aspiraatiota edellisen ryhmän tapaan annetuilla hormoneilla luvut olivat 12,9 päivää ja 32 %. Aspiraatio aiheuttanee todennäköisesti follikulaarirakkulan luteinisaation tai luteaalirakkulan regression. Samankaltaisia tuloksia saivat myös Lievaart ym. (2006). Aspiraatiotekniikalla hoidetuista eläimistä kiiman näytti 82,1 % keskimäärin 13 päivän kuluttua aspiraatiosta, ja tiinehtymisprosentti ensimmäiseen siemennykseen oli 62,4 %. Heidän tutkimuksessaan oli mukana vain follikulaarirakkuloita.

Palomar ym. (2008) selvittivät naloksonin (opioidiantagonisti) tehoa munasarjarakkuloihin. Naloksone annosteltiin yhdessä busereliinin (GnRH-agonisti) kanssa epiduraalisesti. Hypoteesin mukaan naloksone lisää LH:n vapautumista vaikuttamalla hypothalamus–aivolisäke–lisämunuaiskuoren endokriiniseen toimintaan samalla vähentäen stressin vaikutuksia. 77,5 % eläimistä palautui kiimakieroon neljän viikon kuluessa hoidosta. Lopuilla 22,5 %:lla rakkula ei hävinnyt lainkaan tai välittömästi muodostui uusi. Tutkimuksessa ei ollut kontrolliryhmää.

2.3.2 Hoidon kannattavuus

Mikäli rakkulat jätetään hoitamatta, noin 20 % rakkuloista katoaa spontaanisti ja eläin palautuu normaaliin kiimakiertoon (Bierschwal ym., 1975). Varhaiset rakkulat parantunevat tätä paremmin, eräässä tutkimuksessa 38,6 % palautui itsestään normaaliin kiimakiertoon (López-Gatius ym., 2002). Munasarjarakkulat viivästyttävät tiinehtymistä ja siten pidentävät poikimaväliä noin 22–64 päivällä hoidosta huolimatta (Borsberry ja Dobson, 1989). Kun munasarjarakkula havaittiin aikaisessa vaiheessa, tiinehtyminen viivästy eräässä tutkimuksessa 46 päivää, mutta myöhemmin havaittuna viivästys oli jo 59 päivää (López-Gatius ym., 2002).

De Vries ym. (2006) laskivat hoidon kustannuksia (Ovsynch verrattuna progesteronikierukka + PGF_{2α}) ja vertasivat näitä spontaanin paranemisen kustannuksiin. Spontaanin paranemisen odottelu oli taloudellisesti keskimääräisesti kalliimpaa kuin hoito kummalla tahansa hoitomallilla. Hoitomalleista kannattavammaksi osoittautui Ovsynch-ohjelma, etenkin jos kiimantarkkailu tilalla oli heikkoa. Hoidon kannattavuuteen vaikuttaa siis merkittävästi kiimantarkkailun tehokkuus. Mikäli kiimantarkkailu on puutteellista, eläintä ei saada siemennettyö, ja tällöin hoitokin on ollut turhaa (López-Gatius ja López-Béjar, 2002).

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Aineisto

Tutkimuksen materiaali on kerätty 15 lypsykarjatilalta Eläinlääketieteellisen tiedekunnan tuotantoeläinsairaalan praktiikka-alueelta. Karjatilat ovat niin sanottuja kuukausitarkastustiloja, toisin sanoen niille tehdään säännöllisiä, koko karjan kattavia hedelmällisyystarkastuksia. Hedelmällisyystarkastusten päämääränä on ylläpitää karjan hyvää hedelmällisyyttä ja havaita mahdolliset hoitoa vaativat yksilöt ajoissa ja

tehokkaasti. Kaikki tarkastukset on tehnyt sama nautojen hedelmällisyyteen erikoistunut eläinlääkäri.

Materiaali on kerätty lokakuusta 2000 joulukuuhun 2010 suoritettujen hedelmällisyystarkastusten tutkimuslomakkeista, jotka sisältävät tiedot ja löydökset kaikista käynnillä tutkituista eläimistä. Lomakkeista selviää tarkastuksen päivämäärä, karjatala, lehmän korvanumero, edellisen poikimisen päivämäärä, edellisen poikimisen poikimakerta sekä mahdollinen tutkimusta edeltävän viimeisen siemennyksen tiedot (siemennyspäivämäärä, siemennyskertta). Tutkimuslomakkeelle on kirjattu rektaalipalpaatiossa havaitut kohtu- ja munasarjalöydökset sekä mahdollinen tiineys. Ne lehmät, jotka on edelleen jatkotutkittu rektaalisella ultraäänellä, on merkitty erikseen. Raporttiin on kirjattu myös mahdollinen diagnoosi nautojen terveystarkkailun diagnoosikoodien mukaisesti sekä mahdollinen hoito. Hoitotieto sisältää käytetyn valmisteiden, määrän ja progesteronikierukan tapauksessa tiedon, kuinka kauan kierukkaa tulisi pitää ennen sen poistoa.

Alkuperäisestä aineistosta kerättiin Excel-muotoiseen aineistoon ne eläimet, jotka olivat saaneet tarkastuksen yhteydessä diagnoosikoodin 023 (munasarjarakkula) tai 803 (ennaltaehkäisevä hormonikäsittely). Diagnoosikoodin 803 saaneista eläimistä mukaan aineistoon kerättiin vain ne eläimet, joilla oli todettu vähintään 2,5 cm:n kokoinen follikkeli munasarjassa eikä samassa rektaalitutkimuksessa todettu keltarauhasta.

Aineistoa täydennettiin Maatalouden laskentakeskuksesta vuonna 2011 saadulla materiaalilla. Tutkimuksessa mukana olleet tilat olivat antaneet luvan täydentävien tietojen tarkasteluun. Laskentakeskuksen aineistosta poimittiin ensin kunkin lehmän EU-numero. Tämän yksilöllisen numeron perusteella poimittiin jokaiselle aineiston eläimelle seuraavat tiedot: hoitoa seuraavat poikimatiedot, koko lehmän elinajan siemennystiedot, kyseisen lypsykauden kaikki hedelmällisyshoitokoodit sekä mahdolliset poistotiedot (poistosyy, poistopäivämäärä ja poistotapa). Osalla eläimistä ei vielä ollut poistotietoa, vaan eläin oli yhä karjassa aineiston poiminnan aikana. Puuttuvia tietoja täydennettiin kyseisten tilojen myöhempien kuukausitarkastuslomakkeiden tietojen perusteella.

3.1.1 Rakkulan määritelmä

Rakkulaksi katsottiin tapaukset, joissa munasarjoissa todettiin ylisuuri, halkaisijaltaan vähintään 2,5 cm:n kokoinen follikkeli, eikä toisaalta munasarjoista ollut löydettävissä keltarauhasta tai keltarauhasen puuttuessa eläimellä ei ollut mitään kiimaan viittaavia oireita. Mikäli tarkastelun kohteena ollut rakenne ei palpaatiossa tuntunut ohutseinäiseltä ja selkeän fluktuovalta, diagnoosi varmistettiin ultraäänitutkimuksella onteloisen keltarauhasen poissulkemiseksi.

Jos poikimisesta oli kulunut vähintään seitsemän viikkoa, tehtiin rakkuladiagnoosi koodilla 023 edellä kuvattujen kriteerien perusteella. Mikäli poikimisesta oli aikaa alle seitsemän viikkoa, tarkasteltiin lisäksi kliinisiä oireita, kuten lantiositeiden löysyyttä, vulvan turvotusta, mahdollista limavaluttelua sekä kohdunkaulan palautumattomuutta. Jos ylisuuren follikkelin lisäksi todettiin mainittuja kliinisiä oireita, diagnosoitiin tapaus rakkulaksi koodilla 023. Kliinisten oireiden puuttuessa tapaus hoidettiin ennaltaehkäisevänä hormonikäsittelynä koodilla 803. Tulosten käsittelyssä kaikki edellä esitetyt tapaukset, munasarjoissa ylisuuri follikkeli ilman samanaikaista keltarauhaslöydöstä, on käsitelty myös yhtenä ryhmänä kansainvälisen käytännön mukaisesti.

3.1.2 Hoidon tehon arviointi

Annetun hoidon katsottiin tehonneen, jos jonkin kriteerin perusteella voitiin hyvällä varmuudella todeta kiimakiertojen käynnistyneen. Riittäviksi kriteereiksi katsottiin seuraavat: eläin oli tiinehtynyt, mikä voitiin todeta joko laskentakeskuksesta saadun poikima- tai aborttitiedon tai kuukausitarkastuslomakkeilta todetun positiivisen tiineystarkastuslöydöksen perusteella, tai eläin voitiin todeta sykleivaksi joko säännöllisten uusintasiemennysten tai keltarauhaslöydöksen perusteella. Hoidon tulkittiin olleen tehoton, jos eläimelle oli annettu myöhemmin uusi rakkulahoito ilman, että eläimen voitiin todeta hoitojen välissä sykloineen, tai uusintasiemennyksiä oli tehty epäsäännöllisin välein. Niin ikään, jos eläin oli rakkulahoidon jälkeen hoidettu toimimattomana (koodit 011 ja 022) ilman, että sillä oli välillä todettu keltarauhasta, katsottiin hoidon olleen tehoton, vaikka itse ylisuuri follikkeli olikin kadonnut.

3.2 Aineiston kuvailu

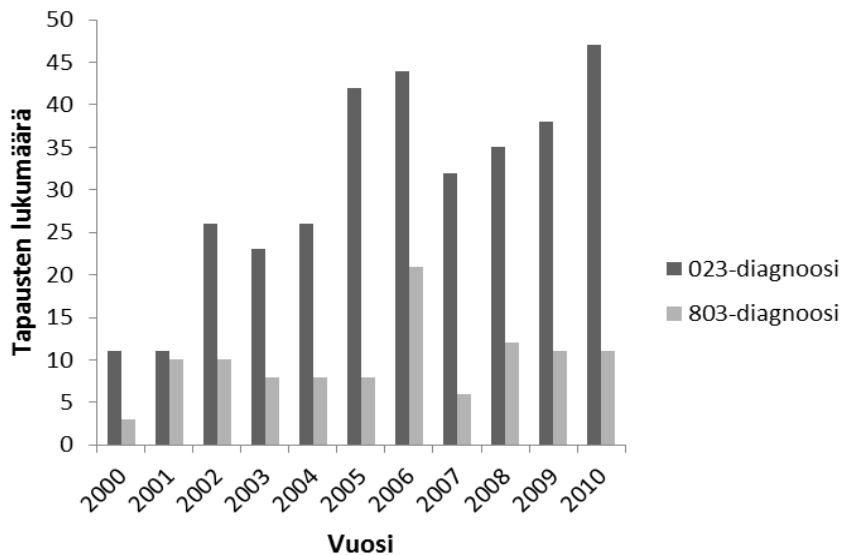
3.2.1 Tapausten lukumäärä ja aineiston muokkaus

Aineistossa oli alun perin 494 tapausta. Aineistosta jouduttiin poistamaan 51 tapausta, joissa hoidon tehoa ja/tai tiinehtymistä ei kyetty arvioimaan puutteellisten tietojen takia. Tavallisimmin syynä oli se, että eläin oli poistettu tai kuollut pian hoidon tai siemennysten jälkeen ennen kuin oli ehditty tehdä tiineystarkastusta. Muutamissa tapauksissa eläin oli hoidettu, mutta poistotietojen perusteella oli arvioitavissa, että sitä ei ollut tarkoituskaan siemennyttää. Poistojen jälkeen aineistoon jäi 443 tapausta. Näistä 335 tapausta oli hoidettu diagnoosikoodilla 023 ja koodilla 803 kaikkiaan 108 tapausta. Hoidoista 413 oli aloitushoitoja, 30 tapausta oli uusintahoitoja tehottoman hoidon jälkeen. Muutamalla eläimellä oli aineistossa vain uusintahoito, ja muutamalla eläimellä oli kaksi uusintahoitoa. Kaikkiaan rakkulaa oli hoidettu 417 eläimellä lypsykautta kohti. Näistä eläimistä 52 esiintyi aineistossa kaksi kertaa eri lypsykausilla ja kuusi eläintä kolmella eri kaudella.

Neljällä lehmällä ensimmäinen siemennys oli tehty alle yhdeksän päivää hoidosta (1, 5, 5 ja 6 päivää hoidosta). Näillä eläimillä ensimmäiseksi siemennykseksi katsottiin tätä seuraava siemennys, koska on epätodennäköistä, että ensimmäinen kiima voisi tulla viikon sisällä hoidosta, eivätkä ne tiinehtyneet kyseiseen siemennykseen.

3.2.2 Tapausten vuosittainen jakauma

Aineiston rakkulatapausten jakautuminen eri vuosille, erikseen diagnoosikoodien 023 ja 803 osalta, on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. Aineiston tapausten jakautuminen tutkimusaikana eri vuosille, erikseen diagnoosikoodien 023 ja 803 osalta.

3.2.3 Hoitoajankohta

Diagnoosi- ja hoitoajankohtaa tarkasteltiin lehmien osalta laskemalla aika edellisestä poikimisesta hoitoon. Koko aineistossa (diagnoosikoodit 023 ja 803) keskimääräinen (\pm keskihajonta) hoitoajankohta oli $65,8 \pm 49,8$ vuorokautta poikimisesta (mediaani 47, $n=433$). Kun tarkasteltiin vain aloitushoitoja, toisin sanoen tehottomien hoitojen uusintahoidot oli poistettu, keskimääräinen hoitoajankohta oli $59,7 \pm 43,8$ vuorokautta poikimisesta (mediaani 45, $n=403$). Rakkulaksi diagnosoidut tapaukset (koodi 023) hoidettiin keskimäärin $74,4 \pm 53,3$ vuorokautta poikimisesta (mediaani 55, $n=325$), aloitustapaukset $67,3 \pm 47,4$ vuorokautta poikimisesta (mediaani 51, $n=296$). Koodilla 803 hoidetut saivat hoidon keskimäärin $39,8 \pm 23,1$ vuorokautta poikimisesta (mediaani 35, $n=108$).

3.2.4 Rakkulahoidot

Rakkulahoitona käytettiin joko luteotrooppisia injektioita (GnRH tai hCG) tai progestageenikuuria. 391 tapausta (88,3 %) hoidettiin luteotrooppisilla injektioilla.

Näistä ylivoimaisesti tavallisimmin, 93,4 %:ssa tapauksista, käytettiin busereliinia (Receptal, 4 µg/ml, Intervet International, Boxmeer, Alankomaat). Viisi tapausta hoidettiin lesireliinillä (Dalmarelin 25 µg/ml, Fatro, Bologna, Italia) ja kymmenen gonadoreliinillä (Fertagyl, 250 µg/ml, Intervet International, Boxmeer, Alankomaat). 11 tapausta hoidettiin ihmisen istukkagonadotropiinilla (hCG, 1500 KY). hCG-hoidot yhdistettiin aineistossa GnRH-hoitojen kanssa, koska niitä oli niin vähän ja toisaalta on todettu, ettei hCG:llä ja GnRH:lla ole merkittävää tehoeroa rakkulahoidoissa (Garverick, 1997). Jatkossa näitä hoitoja on kutsuttu GnRH-hoidoiksi.

Diagnoosikoodilla 803 hoidetut 108 tapausta oli kaikki hoidettu GnRH:lla, valtaosin busereliinilla (101 tapausta). Näistä 71,3 % oli saanut busereliinia 12 µg, muut tätä suuremman annoksen (16–20 µg). Diagnoosikoodilla 023 hoidettiin 335 tapausta, joista 283 (84,5 %) luteotrooppisilla injektioilla ja loput progestageenikuurilla. Luteotrooppisista injektioista käytettiin tavallisimmin busereliiniä, 264 tapauksessa. Busereliinin annoksena oli 91,7 %:ssa tapauksista 20 µg, muissa tätä vähemmän (10–16 µg).

Progestageenikuurilla hoidettiin 52 tapausta (11,7 % hoidetuista). Näistä 31 tapauksessa kierukkaan oli yhdistetty estradiolikapseli, eli ne oli hoidettu ennen estradiolin käyttökieltoa, joka astui voimaan 14.10.2006. Ilman estradiolia oli hoidettu 21 tapausta. Koska tapauksia on näin vähän, ne on käsitelty yhtenä ryhmänä. 39 tapauksessa käytettiin CIDR-kierukkaa (CIDR+, Vetcare, Salo, Suomi tai CIDR, Zoetis Finland, Helsinki, Suomi) ja 13:ssa PRID-kierukkaa (PRID tai PRID Alpha, Orion Corporation, Espoo, Suomi). Kierukkakuurin pituus vaihteli 7:stä 13 päivään. Kaikki progestageenikuurilla hoidetut tapaukset oli diagnosoitu koodilla 023.

3.3 Kontrollieläinten valinta

Kullekin aineistoon valikoiduille tapaukselle etsittiin paritettu kontrolli tässä luvussa esitettyjen kriteerien mukaan. Yksi kontrollieläin saattoi toimia kontrollina kahdelle eri tapauseläimelle; samaa eläintä oli käytetty kontrollina 47 tapauksessa.

Kontrollieläin valittiin saman hedelmällisyystarkastuksen aikana tutkituista eläimistä, eli kontrolli on siis aina samalta tilalta ja samaan aikaan karjassa ollut kuin tapauseläin.

Ensisijaisesti pyrittiin valitsemaan kontrolliksi eläin, jonka poikimakerta on sama kuin itse tapauseläimen poikimakerta. Aina tämä ei kuitenkaan ollut mahdollista, joten kontrollit valittiin seuraavien kriteerien mukaan: hiehoille valittiin kontrolliksi vain hieho, kerran poikineille vain kerran poikunut, kaksi kertaa poikineille kaksi tai kolme kertaa poikunut ja yli kaksi kertaa poikineille kaksi kertaa tai useammin poikunut eläin.

Poikimakerran lisäksi kontrollin valinnassa otettiin huomioon poikima-ajankohta siten, että tämä oli mahdollisimman lähellä tapauseläimen poikima-ajankohtaa. Mikäli hoitopäivänä poikimisesta oli alle kolme kuukautta, poikima-ajankohtien eroksi hyväksyttiin korkeintaan 30 vuorokautta. Jos hoitohetkellä tapauseläimen poikimisesta oli yli kolme kuukautta, kontrollieläimen poikimisesta oli kulunut vähintään kaksi kuukautta.

Kolmas kriteeri kontrollieläimen valinnassa oli edellytys normaalista munasarjatoiminnasta. Tämän varmistamiseksi kontrollieläimellä täytyi olla tarkastusraportissa keltarauhaslöydös. Tämän lisäksi sillä ei saanut olla hedelmällisyyshäiriöhoitoja kyseisen lypsykauden aikana. Kontrollieläimet eivät olleet tiineitä tarkastuspäivänä.

Taulukko 1. Tapauseläimen ja tämän kontrollin valinnan onnistumista tarkasteltiin vertaamalla, kuinka suuri erotus hoitoajankohdalla (aika poikimisesta hoitoon) on eläinten välillä (\pm keskihajonta). Negatiivinen arvo tarkoittaa, että kontrollieläin on poikunut ennen varsinaista tutkimuseläintä.

Aika poikimisesta hoitoon, vrk	n	Tapauksen ja kontrollin erotuksen keskiarvo, vrk
Koko aineisto	265	-1,25 \pm 24,6
1-90	248	-4,18 \pm 15,6
1-60	210	-6,17 \pm 13,4

3.4 Kontrollien valinnan onnistuminen

Jokainen kontrollieläin valittiin samalta hedelmällisyystarkastuskäynniltä, kuin millä varsinainen tapauseläin oli hoidettu. Tapauseläimen poikimakertaa verrattiin omaan kontrolliinsa, ja laskettiin poikimakertojen erotus (tapauksen poikimakerta - kontrollin poikimakerta). Tästä erotuksesta laskettiin edelleen kaikkien parien keskiarvo. Kaikilla hiehoilla oli hieho kontrolliparina, samoin kaikilla kerran poikineilla oli kerran poikunut parinaan yhtä eläintä lukuun ottamatta, jolla parina oli kaksi kertaa poikunut. Kaksi kertaa poikineilla kontrollieläimet olivat poikineet keskimäärin 0,38 poikimista enemmän kuin varsinaiset tutkimuseläimet. Kolme kertaa poikineilla kontrollieläimet olivat poikineet 0,46 kertaa enemmän ja useamman kuin kolme kertaa poikineilla kontrolli oli keskiarvoltaan poikunut 1,17 kertaa vähemmän kuin tapauseläin.

Kontrollieläimen valinnan onnistumista hoitoajankohdan suhteen tarkasteltiin vertaamalla tapauseläintä omaan kontrolliinsa laskemalla kummankin eläimen hoitoajankohtien välinen erotus. Negatiivinen arvo tarkoittaa, että kontrolli-eläin on poikunut ennen varsinaista tutkimuseläintä. Näistä kaikkien kontrolliparien erotuksista laskettiin keskiarvo ja keskihajonta. Tätä mallinnettiin ottamalla laskelmaan vain ne varsinaiset tutkimuseläimet, joilla oli 90 vuorokautta tai vähemmän poikimisesta. Sama mallinnus tehtiin myös ottamalla laskentaan vain ne eläimet, joilla oli 60 vuorokautta tai vähemmän poikimisesta. Taulukossa 1 on esitetty kriteerin täyttymisen onnistumista. Yhtäkään kontrollieläimistä ei ollut todettu tiineeksi tarkastuspäivänä, ja kaikilla oli havaittavissa kiimakierto eli keltarauhanen munasarjoissa.

3.5 Tilastollinen analyysi

Tilastollisessa analyysissä käytettiin SPSS tilasto-ohjelmaa, versiota 22. Rakkulan aiheuttamaa mahdollista tiinehtymättömyyden ja sitä kautta poiston riskin lisääntymistä analysoitiin 245 tapaus-verrokki-parin avulla käyttämällä khii neliö -testiä. Analyysiin sisällytettiin kaikki tapaukset, jotka olivat saaneet rakkuladiagnoosin (023 tai 803 + ylisuuri follikkeli) ja joille oli löytynyt verrokkipari. Mahdollisia eroja ajassa hoidosta ensimmäiseen siemennykseen sekä hoidosta tiinehtymiseen tapausten sekä näiden verrokkien välillä analysoitiin parittaisella t-testillä. Analyysiin aika hoidosta ensimmäiseen siemennykseen sisällytettiin kaikki GnRH-hoidetut tapaukset (aloitus- ja uusintahoidot), joissa hoito arvioitiin tehonneeksi ja joissa oli verrokkipari, yhteensä

243 paria. Aikaa hoidosta tiinehtymiseen analysoitiin vain aloitushoitojen osalta (sekä GnRH- että progestageenihoidot). Analyysissä oli mukana 193 tapaus-verrokki-paria. Erot katsottiin tilastollisesti merkitseviksi, kun $P < 0,05$.

4 TULOKSET

Koska hiehojen ja lehmien lisääntymisfysiologiassa on selviä eroavuuksia, hiehojen (10 eläintä) tulokset on esitetty erikseen omassa luvussaan.

4.1 Tapausten jakautuminen poikimakerroittain

Rakkuladiagnoosin saaneiden eläinten jakautuminen poikimakerroittain on esitetty taulukossa 2. Jakautumista poikimakertoihin on tarkasteltu 417 aloitushoidon osalta, toisin sanoen uusintahoidot samalla lypsykaudella on poistettu. Koko populaatiossa ikäryhmien suhteelliset osuudet vähenevät poikimakerran kasvaessa. Näin ollen voidaan todeta, että rakkula on hyvin harvinaista hiehoilla ja hieholehmilläkin sitä esiintyy suhteellisen vähän. Kun tarkastellaan koko aineistoa, rakkulanmuodostusriski näyttäisi alkavan toisen poikimisen jälkeen. Diagnoosin 023 osalta vielä toisen kerran poikineitakin on suhteellisesti vähemmän kuin koko populaation suhteelliset osuudet edellyttäisivät, ja rakkulan varsinainen riski-ikä näyttäisi alkavan vasta kolmannen poikimisen jälkeen.

Taulukko 2. Rakkulatapausten jakautuminen eri poikimakerroille 418 aloitushoidon osalta koko aineistossa sekä erikseen molempien diagnoosikoodien, 023 ja 803, osalta.

Poikimakerta	Koko aineisto		Diagnoosikoodi 023		Diagnoosikoodi 803	
	n	%	n	%	n	%
0	10	2,4	10	3,2	0	0,0
1	75	17,9	59	19,0	16	15,0
2	115	27,5	72	23,2	43	40,2
3	101	24,2	81	26,0	20	18,7
4	59	14,1	42	13,5	17	15,9
5	32	7,7	29	9,3	3	2,8
6	15	3,6	10	3,2	5	4,7
7	3	0,7	3	1,0	0	0,0
8	7	1,7	4	1,3	3	2,8
9	1	0,2	1	0,3	0	0,0
yht	418		311		107	

Taulukko 3. Poikimakerran vaikutus rakkulahoidon tehoon. Parantuneeksi katsottiin eläimet, jotka alkoivat sykloida hoidon jälkeen.

Poikimakerta	n	Parantuneet	
		lkm	%
1	78	73	93,6
2	122	103	84,4
3	110	92	83,6
4	62	53	85,5
5	34	25	73,5
6	16	11	68,8
7	3	3	100,0
8	7	6	85,7
9	1	1	100,0

4.2 Hoidon teho

Koko aineistossa hoito johti menetelmissä kuvattujen kriteerien mukaiseen paranemiseen eli kiimakierron käynnistymiseen seuraavasti: kaikista hoidoista 84,8 % (367/433) ja aloitushoidoista 85,9 % (346/403) johti paranemiseen. Niistä tapauksista, jotka oli hoidettu diagnoosikoodilla 023, 84,3 % (274/325) palautui sykleimaan hoidon jälkeen, diagnoosikoodilla 803 hoidetuista parantui 86,1 % (93/108). GnRH:lla hoidetuista 85,1 % (326/383) alkoi sykloida hoidon jälkeen. Progestageenikuurin saaneista eläimistä 82,0 % (41/50) parani.

4.2.1 Hoidon teho poikimakerroittain

Paranemistulokset poikimakerroittain on esitetty taulukossa 3. Silmämääräisesti arvioiden hieholehmät paranivat vanhempia ikäluokkia paremmin, kahdesta neljään kertaa poikineilla paranemisennuste oli hyvin tasainen ja näitä vanhemmilla ennuste näytti olleen hieman heikentynyt.

4.2.2 Hoidon teho suhteessa hoitoajankohtaan

Hoidon tehoa tarkasteltiin myös suhteessa hoitoajankohtaan eli aikaan poikimisesta hoitoon (taulukko 4). Hoitoajankohta ei näyttänyt juurikaan vaikuttavan hoidon tehoon.

Taulukko 4. Hoidon tehon riippuvuus tuotantokauden vaiheesta, toisin sanoen ajasta poikimisesta hoitoon. Parantuneeksi katsottiin eläimet, jotka alkoivat sykloida hoidon jälkeen.

Päiviä poikimisesta	n	Parantuneet	
		lkm	%
≤ 50	235	200	85,1
51–149	157	133	84,7
≥ 150	41	34	82,9

4.3 Aika hoidosta ensimmäiseen siemennykseen

Aikaa hoidosta ensimmäiseen siemennykseen tarkasteltiin vain niiden eläinten osalta, joilla hoito oli tehonnut (ts. alkaneet sykloida hoidon jälkeen). Koko aineistossa keskimääräinen aika hoidosta ensimmäiseen siemennykseen oli $35,9 \pm 22,4$ vuorokautta (mediaani 30 vrk, $n=367$). Koska valitulla hoitomuodolla on erilaisesta ohjeistuksesta johtuen merkittävä vaikutus siemennysten ajoitukseen hoidon jälkeen, käsitellään GnRH- ja progestageenihoidetut tapaukset jatkossa erikseen.

GnRH-hoidon jälkeen aika hoidosta ensimmäiseen siemennykseen oli keskimäärin $38,7 \pm 22,2$ vuorokautta (mediaani 35 vrk, $n=326$). Kuvassa 2 on esitetty GnRH-hoidon saaneiden eläinten ensimmäisen siemennyksen ajoittuminen hoidon jälkeen sekä tämän kumulatiivinen kertymä. Kun tarkasteltiin vain spontaanisti kiimaan tulleita eläimiä, eli aineistosta poistettiin ne eläimet (17 eläintä), jotka olivat saaneet prostaglandiini-injektion kiiman käynnistämiseksi ennen ensimmäistä siemennystä, oli keskiarvo $37,6 \pm 21,8$ vuorokautta (mediaani 32 vrk). Prostaglandiini-injektion saaneet eläimet siemennettiin ensimmäisen kerran keskimäärin $59,2 \pm 20,8$ vuorokautta (mediaani 54 vrk) hoidosta.

Hoitoajankohta (aika poikimisesta hoitoon) vaikuttaa todennäköisesti siihen, kuinka nopeasti eläin siemennetään hoidon jälkeen. Jos hoito tehdään ennen siemennyskautta, eläintä ei välttämättä aina siemennetä heti ensimmäiseen kiimaan hoidon jälkeen. Tämän vuoksi selvittäessä aikaa hoidosta ensimmäiseen siemennykseen GnRH-hoidetuilla eläimillä tarkasteltiin erikseen niitä tapauksia, jotka oli hoidettu enintään 50 päivää, 51–149 päivää ja yli 149 päivää poikimisesta. Tulokset on esitetty taulukossa 6.

Poikimakerran vaikutusta aikaan hoidosta ensimmäiseen siemennykseen tarkasteltiin GnRH-hoidetuilla eläimillä (taulukko 7). Silmämääräisesti arvioiden kerran poikineet siemennettiin aiemmin kuin niitä vanhemmat eläimet.

Progestageenikuurilla hoidetuilla eläimillä aika hoidosta (kierukan asentamisesta) ensimmäiseen siemennykseen oli keskimäärin $13,3 \pm 2,4$ vuorokautta. Kun otettiin huomioon kierukan pitoaika niissä tapauksissa (30 eläintä), joissa se oli tiedossa, aika kierukan poistosta ensimmäiseen siemennykseen oli keskimäärin $2,9 \pm 1,7$ vuorokautta. Yhtäkään progestageenikuurin saanutta eläintä ei ollut hoidettu prostaglandiinilla, vaan

Taulukko 6. Keskimääräinen (\pm keskihajonta) aika hoidosta ensimmäiseen siemennykseen niillä GnRH-hoidetuilla rakkulalehmillä, joilla hoidon katsottiin tehonneen ja jotka oli hoidettu enintään 50 päivää, 51–149 päivää ja vähintään 150 päivää poikimisesta. Aikaa on tarkasteltu erikseen niillä eläimillä, jotka olivat tämän lisäksi tulleet spontaanisti kiimaan.

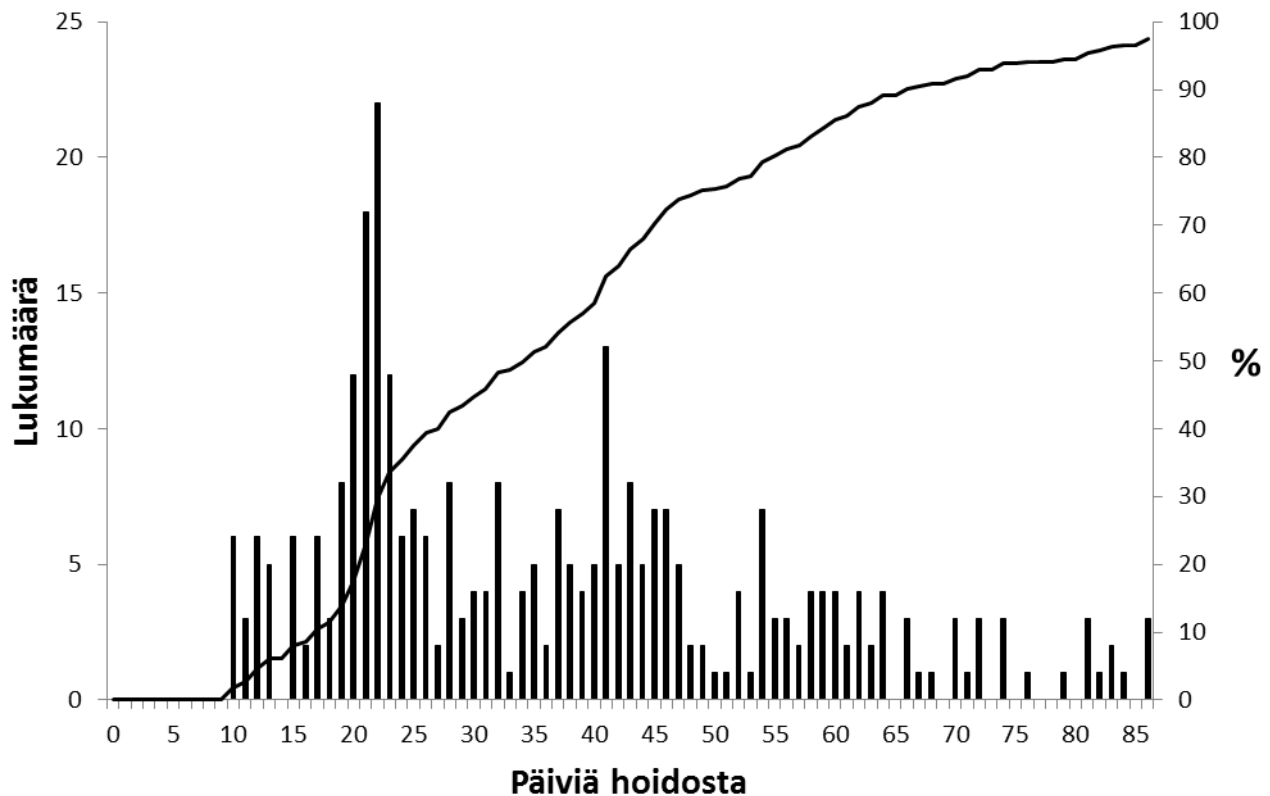
Päiviä poikimisesta	Aika hoidosta ensimmäiseen siemennykseen					
	Spontaanisti kiimaan tulleet			Kaikki		
	n	keskiarvo, vrk	mediaani, vrk	n	keskiarvo, vrk	mediaani, vrk
≤ 50	189	$42,7 \pm 21,6$	40	201	$43,6 \pm 21,6$	41
51–149	107	$29,9 \pm 20,1$	22	111	$31,3 \pm 21,7$	23
≥ 150	13	$27,4 \pm 16,4$	23	15	$29,1 \pm 16,1$	25

kaikki eläimet oli siemennetty heti kierukan poiston jälkeen. Progestageenikuurihoitoja ei ollut tehty alle 50 vuorokautta poikimisesta.

Aikaa hoidosta ensimmäiseen siemennykseen voitiin analysoida 243 tapaus–verrokkiparin avulla. Analyysiin otettiin mukaan vain GnRH:lla hoidetut tapaukset. Rakkulataapaukset siemennettiin ensimmäisen kerran noin kahdeksan päivää myöhemmin kuin kontrollieläimet ($38,9 \pm 20,1$ vs $30,6 \pm 21,1$ päivää). Ero oli tilastollisesti erittäin merkitsevä ($P < 0,001$).

Taulukko 7. Keskimääräinen (\pm keskihajonta) aika hoidosta ensimmäiseen siemennykseen GnRH-hoidetuilla rakkulaeläimillä eri poikimakerroittain.

Poikimakerta	Aika hoidosta ensimmäiseen siemennykseen		
	n	keskiarvo, vrk	mediaani, vrk
1	59	$32,4 \pm 20,2$	25
2	90	$39,9 \pm 25,1$	34
3	81	$41,5 \pm 23,8$	39
yli 3	91	$39,6 \pm 18,5$	39



Kuva 2. GnRH-hoidon saaneiden rakkulalehmien ensimmäisen siemennyksen ajoittuminen hoidon jälkeen sekä siemennysten kumulatiivinen kertymä. Lisäksi aikavälillä 91–139 päivää hoidosta oli siemennetty yhdeksän eläintä.

4.4 Aika hoidosta tiinehtymiseen

Aikaa hoidosta tiinehtymiseen tarkasteltiin vain niiden eläinten osalta, joilla hoito oli tehonnut (ts. alkaneet sykloida kyseisen hoidon jälkeen). Koko aineistossa keskimääräinen aika hoidosta tiinehtymiseen oli $65,0 \pm 45,9$ vuorokautta (mediaani 55 vrk, $n=320$). Koska valitulla hoitomuodolla on erilaisesta ohjeistuksesta johtuen merkittävä vaikutus siemennysten ajoitukseen hoidon jälkeen ja sitä kautta todennäköisesti tiinehtymisajankohtaan, käsitellään GnRH- ja progestageenihoidetut tapaukset jatkossa erikseen.

GnRH-hoidon jälkeen aika hoidosta tiinehtymiseen oli keskimäärin $66,4 \pm 46,0$ vuorokautta (mediaani 56 vrk, $n=288$). Kuvassa 3 on esitetty GnRH-hoidon saaneiden eläinten tiinehtymisen ajoittuminen hoidon jälkeen sekä kumulatiivinen tiinehtyminen. Kun tarkasteltiin vain spontaanisti kiimaan tulleita eläimiä, eli aineistosta poistettiin kaikki ne eläimet (27 eläintä), jotka olivat saaneet yhden tai useamman prostaglandiini-

injektion kiiman ajoittamiseksi, oli tiinehtymisen keskiarvo $61,8 \pm 42,8$ vuorokautta (mediaani 54 vrk) hoidosta. Prostaglandiini-injektion tai -injektioita saaneet eläimet tiinehtyivät keskimäärin $110,5 \pm 52,8$ vuorokautta (mediaani 103 vrk) hoidosta. GnRH-hoidettujen eläinten tiinehtyminen ensimmäiseen siemennykseen on esitetty kuvassa 4.

Kuten edellisessä luvussa todettiin, hoitoajankohdalla (aika poikimisesta hoitoon) on selvä vaikutus aikaan hoidosta ensimmäiseen siemennykseen ja sitä kautta hyvin todennäköisesti myös aikaan hoidosta tiinehtymiseen. Selvitettäessä aikaa hoidosta tiinehtymiseen GnRH-hoidetuilla eläimillä tarkasteltiin tämän vuoksi erikseen niitä tapauksia, jotka oli hoidettu enintään 50 päivää, 51–149 päivää ja yli 149 päivää poikimisesta. Tulokset on esitetty taulukossa 8.

Poikimakerran vaikutus aikaan hoidosta tiinehtymiseen GnRH-hoidetuilla eläimillä on esitetty taulukossa 9.

Progestageenikuurilla hoidetuista 50 eläimestä 41 alkoi syklöidä, ja näistä tiinehtyi 32 eläintä. Aika hoidosta (kierukan asentamisesta) tiinehtymiseen oli keskimäärin $52,2 \pm 44,3$ vuorokautta (mediaani 36 vrk). Kuvassa 5 on esitetty aika hoidosta eläinten tiinehtymiseen. Kun tarkastellaan vain spontaanisti kiimaan tulleet 28 eläintä, oli aika

Taulukko 8. Keskimääräinen (\pm keskihajonta) aika hoidosta tiinehtymiseen niillä GnRH-hoidetuilla rakkulalehmillä, joilla hoidon katsottiin tehonneen ja jotka oli hoidettu enintään 50 päivää, 51–149 päivää ja vähintään 150 päivää poikimisesta. Aikaa on tarkasteltu erikseen niillä eläimillä, jotka olivat tämän lisäksi tulleet spontaanisti kiimaan.

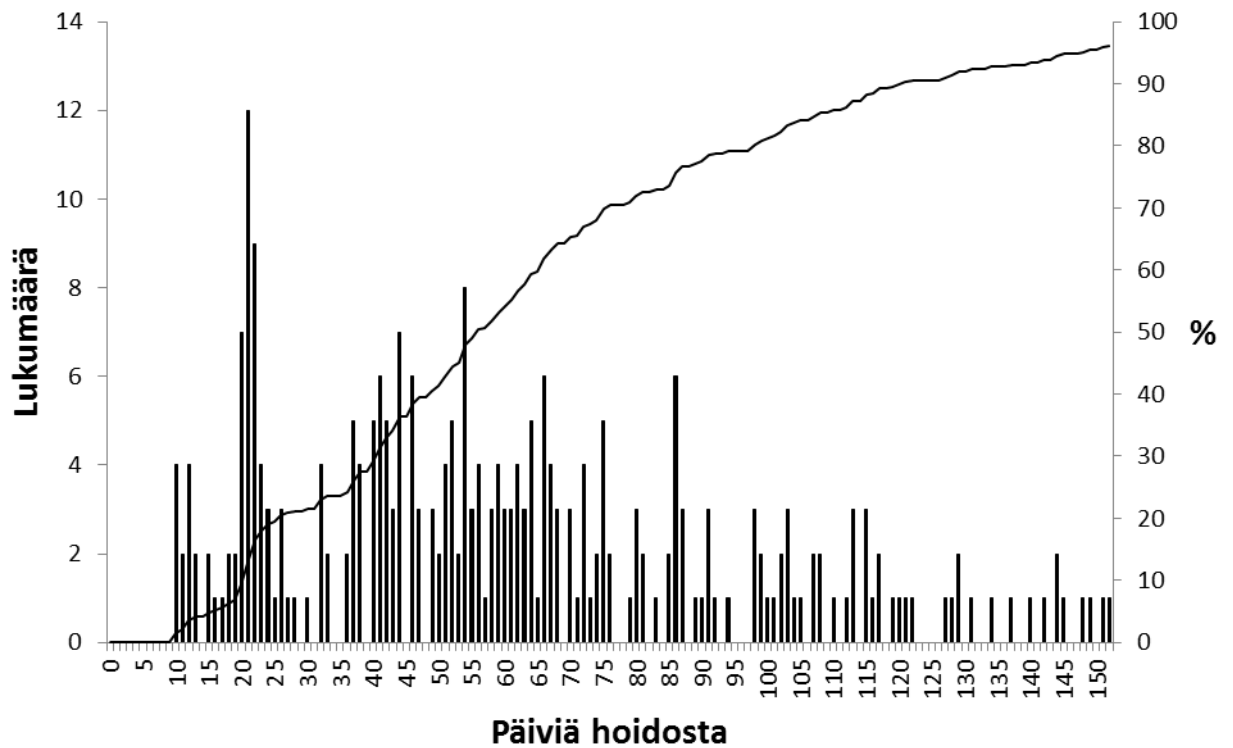
Päiviä poikimisesta	Aika hoidosta tiinehtymiseen					
	Spontaanisti kiimaan tulleet			Kaikki		
	n	keskiarvo, vrk	mediaani, vrk	n	keskiarvo, vrk	mediaani, vrk
≤ 50	157	$64,1 \pm 39,5$	58	176	$69,9 \pm 44,4$	61
51–149	93	$57,3 \pm 44,3$	44	100	$60,3 \pm 45,6$	48
≥ 150	11	$67,5 \pm 69,6$	44	12	$64,5 \pm 67,2$	44

hoidosta tiinehtymiseen keskimäärin $43,5 \pm 32,7$ vuorokautta (mediaani 35 vrk). 32:sta progestageenikuurilla hoidetusta tiinehtyneestä eläimestä kymmenen (31,3 %) oli tiinehtynyt heti kierukan poiston jälkeiseen kiimaan. Yhtään tapausta ei ollut hoidettu progestageenikuurilla alle 50 päivää poikimisesta. Koska progestageenikuuria oli käytetty huomattavan usein uusintahoitona (19 tapausta), tarkastellaan vielä erikseen aloitushoitoja (31 tapausta), joissa oli käytetty progestageenikuuria. Kun katsotaan kaikkia aloitushoitoja, niin aika hoidosta tiinehtymiseen oli $46,6 \pm 43,9$ vuorokautta (mediaani 34,5 vrk). Kun tarkastellaan vain 21 spontaanisti kiimaan tullutta eläintä, niin aika hoidosta tiinehtymiseen oli $38,0 \pm 29,0$ vuorokautta (mediaani 34 vrk.)

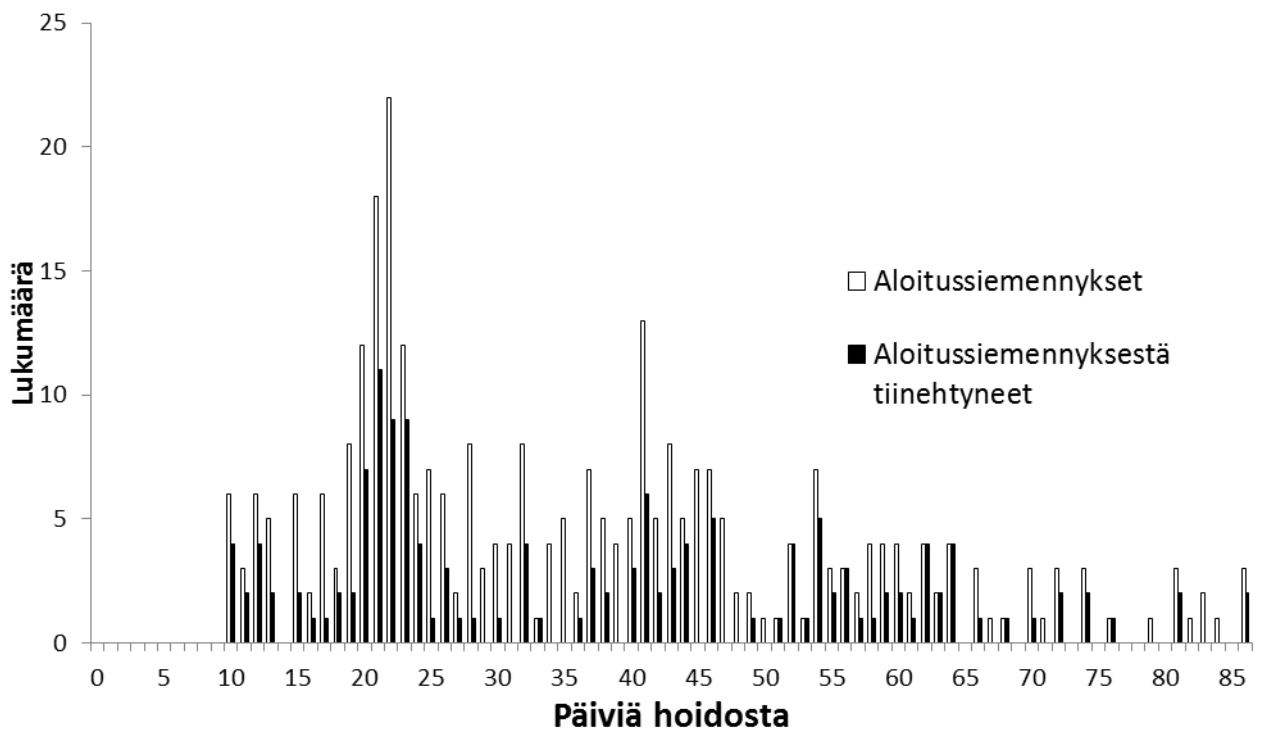
Aikaa hoidosta tiinehtymiseen voitiin analysoida 193 tapaus-verrokki-parin avulla. Analyysissä tarkasteltiin ainoastaan aloitushoitoja, toisin sanoen jotkut eläimet olivat saaneet uusintahoidon, mutta tätä ei huomioitu erikseen. Rakkulataipaukset tiinehtyivät noin 20 päivää myöhemmin kuin kontrollieläimet ($73,2 \pm 51,0$ vs $53,6 \pm 42,0$ päivää). Ero oli tilastollisesti erittäin merkitsevä ($P < 0,001$).

Taulukko 9. Keskimääräinen (\pm keskihajonta) aika hoidosta tiinehtymiseen GnRH-hoidetuilla rakkulalehmillä eri poikimakerroittain.

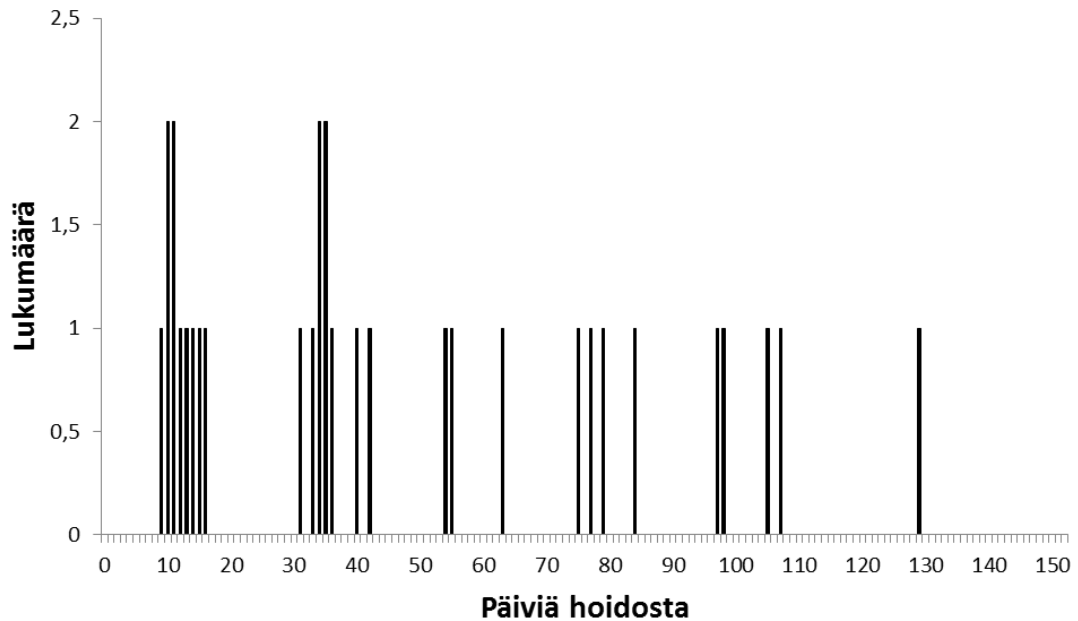
Poikimakerta	Aika hoidosta tiinehtymiseen		
	n	keskiarvo, vrk	mediaani, vrk
1	59	$69,1 \pm 46,5$	59
2	76	$74,1 \pm 56,2$	61
3	75	$62,4 \pm 34,7$	58
yli 3	78	$60,5 \pm 43,5$	50,5



Kuva 3. GnRH-hoidon saaneiden rakkulalehmien tiinehtymisen ajoittuminen hoidon jälkeen sekä kumulatiivinen tiinehtyminen. Lisäksi 11 eläintä oli tiinehtynyt 161–362 päivää hoidosta.



Kuva 4. GnRH-hoidon saaneiden rakkulalehmien aloitussiemennykset sekä tiinehtyminen aloitussiemennykseen hoidon jälkeen. Lisäksi yhdeksän eläintä on siemennetty ja neljä eläintä tiinehtynyt 91–139 päivää hoidosta.



Kuva 5. Progestageenikuurilla hoidettujen rakkulalehmien tiinehtymisen ajoittuminen hoidon jälkeen. Lisäksi yksi eläin oli tiinehtynyt 205 päivää hoidosta.

4.5 Tiinehtyminn ja eläinten poistot

Kaiken kaikkiaan aineiston eläimistä hoidon jälkeen tiinehtyi 84,5 % (344/407). Niistä 63 eläimestä, jotka eivät tiinehtyneet ja poistettiin, 41:llä voitiin kuitenkin käytettyjen kriteerien mukaan arvioida hoidon tehonneen. Lopuilla 22 eläimellä hoito ei ollut tehonnut. Näistä 14 oli hoidettu uudelleen rakkuladiagnoosilla, kaksi anestroksena ja kuusi ei ollut saanut enää mitään muuta hoitoa.

Tiinehtymättömistä 63 eläimestä diagnoosikoodin 023 oli saanut 46 eläintä ja diagnoosikoodin 803 vastaavasti 17 eläintä. Hoitoajankohdan keskiarvo oli kaikilla tiinehtymättömillä $63,2 \pm 53,2$ vuorokautta (mediaani 44 vrk). Kaikkia eläimiä oli yritetty siementää vähintään kerran hoidon jälkeen, näistä 13 eläintä (20,6 %) oli siemennetty vain kerran ja seitsemää eläintä (11,1 %) oli siemennetty vain kahteen kiimaan. Loppuja 43 eläintä (68,3 %) oli yritetty siementää vähintään kolmeen kiimaan. Aloitussiemennyksien keskiarvo oli $41,5 \pm 25,0$ vuorokautta hoidosta (mediaani 39 vrk). Tiinehtymättömät eläimet olivat poikineet keskimäärin 3,2 kertaa. Tiinehtymättömistä 34 eläintä (54,0 %) oli poistettu hedelmällisyysongelmien vuoksi,

muita poiston syitä oli yksittäisiä. Tiinehtymättömät eläimet poistettiin keskimäärin $291,7 \pm 119,3$ vuorokautta (mediaani 282) hoidosta, ja hedelmällisyysongelmien vuoksi poistetut $314,5 \pm 112,9$ vuorokautta (mediaani 315) hoidosta.

Kun tiinehtymättömistä tarkasteltiin vain niitä eläimiä, joilla hoito tehonnut, keskimääräinen hoitoajankohta oli $64,5 \pm 57,8$ vuorokautta (mediaani 42 vrk) hoidosta. Diagnoosikoodilla 023 oli hoidettu 28 eläintä (68,3 %) ja diagnoosikoodilla 803 13 eläintä (31,7 %). Poikimakertojen keskiarvo oli 3,0. Ensimmäinen siemennys suoritettiin keskimäärin $41,1 \pm 27,0$ vuorokautta (mediaani 38) hoidosta. Tiinehtymättömyyden vuoksi oli poistettu 22 eläintä (53,7 %), ja poisto oli tapahtunut keskimäärin $289,7 \pm 121,9$ vuorokautta (mediaani 277 vrk) hoidosta.

Tarkasteltaessa niitä eläimiä, joilla hoito ei ollut tehonnut, keskimääräinen hoitoajankohta oli $60,8 \pm 44,4$ vuorokautta (mediaani 48 vrk) hoidosta. Diagnoosikoodilla 023 oli hoidettu 18 eläintä (81,8 %) ja diagnoosikoodilla 803 4 eläintä (18,2 %). Poikimakertojen keskiarvo oli 3,5. Tiinehtymättömyyden vuoksi oli poistettu 12 eläintä (54,5 %), ja poisto oli tapahtunut keskimäärin $323,5 \pm 126,6$ vuorokautta (mediaani 340) hoidosta.

Rakkulan voitiin arvioida lisännen tiinehtymättömyyden ja sitä kautta poiston riskiä 6,9 prosenttiyksikköä (8,2 % (20/245) vs. 15,1 % (37/245)). Ero oli tilastollisesti erittäin merkitsevä ($P < 0,001$).

4.6 Uusintahoidetut

Aineiston 434 tapauksesta uuden rakkulahoidon oli saanut 30 eläintä ja näistä eläimistä 21 eläintä (70,0 %) oli parantunut ja 15 eläintä (50,0 %) oli tiinehtynyt. Hiljaisen kiiman diagnoosin oli rakkulahoidon jälkeen saanut 64 eläintä. Anestrukseen oli rakkulahoidon jälkeen vaipunut 10 eläintä. Näistä 7 eläintä oli tiinehtynyt kuitenkin jossain vaiheessa.

4.7 Hiehot

Aineistossa oli mukana kymmenen hiehoa, joista kahdeksan oli samalta tilalta. Kaikki hiehot olivat saaneet diagnoosikoodin 023, ja kaikilla oli kiimakierto käynnistynyt hoidon jälkeen. Kahdeksan eläimestä oli saanut GnRH-hoidon, ja kaksi oli hoidettu progestageenikuurilla. Kaikki eläimet olivat tiinehtyneet ja poikineet hoidon jälkeen. GnRH-hoidon saaneiden aika hoidosta ensimmäiseen siemennykseen oli keskimäärin $33,6 \pm 23,7$ vuorokautta (mediaani 26,5 vrk). Aika hoidosta tiinehtymiseen oli keskimäärin $50,6 \pm 37,0$ vuorokautta (mediaani 45 vrk). Progestageenikuurin saaneet oli siemennetty 11 ja 33 vuorokautta hoidosta ja tiinehtyneet 86 ja 33 vuorokautta hoidosta.

5 POHDINTA

Rakkulahoito johti tässä tutkimuksessa kiimakierojen käynnistymiseen eli paranemiseen noin 85 prosentissa tapauksista. GnRH-hoidolla paranemisen todennäköisyys oli noin kolme prosenttiyksikköä parempi kuin progestageenikuuria käytettäessä, mutta toisaalta progestageenikuurilla hoidetut olivat useammin uusintahoidoja, jolloin hoitomuotojen vertailu ei ole suoraan mahdollista. Paranemisprosentteja on vaikea verrata muun kirjallisuuden kanssa, sillä paranemisen kriteerit ja seuranta-aika vaihtelevat huomattavasti eri tutkimuksissa. Tässä tutkimuksessa seuranta-aika oli melko pitkä, mikä voi parantaa paranemisprosentteja. Suomessa kuitenkin usein eläintä seurataan jonkin aikaa ennen poistoa, joten tutkimuksen tilanne vastaa Suomessa vallitsevaa tilannetta.

GnRH-hoidon jälkeen eläimet siemennettiin keskimäärin 39 vuorokautta hoidon jälkeen. Kun tarkastellaan vain siemennyskaudella hoidettuja, eläimet siemennettiin keskimäärin 30 vuorokautta hoidosta, joskin aineisto on sen verran vinoutunut, että mediaani oli 22 vuorokautta. Aiemmissa tutkimuksissa GnRH-hoidon jälkeen yli 40 vuorokautta poikimisesta olleilla eläimillä kiima on havaittu keskimäärin noin 23 päivää hoidosta (Kesler ym., 1978). Kiiman havaitseminen on eri asia kuin siementäminen,

minkä vuoksi on mahdollista, että tämän aineiston eläimistä osa on ollut kiimassa jo ennen siementämistä, mutta siemennys on tietoisesti jätetty seuraavaan kiimaan. Tutkimuksessa havaittiin, että hoitoajankohdalla on huomattava merkitys ensimmäisen siemennyksen ajankohtaan. Mitä aiemmin eläin on hoidettu lypsykaudella, sitä pidempi on aika ensimmäiseen siemennykseen.

GnRH:lla hoidetut tiinehtyivät keskimäärin 66 vuorokautta, spontaanisti kiimaan tulleet 62 vuorokautta (mediaani 54 vrk) hoidosta. Näin voidaan ajatella, että tiinehtyminen on keskimäärin todennäköisintä toiseen tai kolmanteen kiimaan hoidon jälkeen. Mikäli eläin on hoidettu alle 50 vuorokautta poikimisesta, tiinehtymiseen menee myöhemmin hoidettuja pidempään. Todennäköisesti siementämistä on siirretty tarkoituksella seuraaviin kiimoihin.

Progestageenikierukan on aiemmissa tutkimuksissa todettu aiheuttavan ovulaation 2–4 päivää kierukan poiston jälkeen (Todoroki ym, 2001; Zulu ym. 2003). Aiemmat tulokset ovat hyvin linjassa tässä tutkimuksessa saatujen tulosten kanssa (keskimäärin siemennys suoritettiin 2,9 päivää kierukan poistosta). Tiinehtyminen progestageenilla hoidetuilla oli koko aineistossa 52 vuorokautta (mediaani 36 vrk) ja vain aloitushoitoja tarkasteltaessa 47 vuorokautta (mediaani 35 vrk) hoidosta. Tämän tutkimuksen progestageenikierukka-aineistoon oli käytännön syistä valikoitunut eläimiä, joita oli jo aiemmin yritetty hoitaa GnRH-injektiolla tai joilla poikimisesta oli kulunut kauan aikaa. Tämä voi vaikuttaa jonkin verran tuloksiin, ja sen vuoksi on tärkeää ottaa huomioon myös aloitushoitojen jälkeinen aika tiinehtymiseen. Progestageenikierukka-aineisto ei ollut myöskään niin laaja kuin GnRH-aineisto, joten tuloksissa on enemmän yhden yksilön vaikutusta.

Munasarjarakkulat ovat erityisesti useampia kertoja poikineiden lehmien ongelma (Noakes, 2009). Samankaltaisia tuloksia saatiin myös tässä tutkimuksessa, sillä koko aineistoa tarkasteltaessa vaikuttaa, että toisen poikimakerran jälkeen riski munasarjarakkulaan lisääntyy, ja kun mukaan tulkintaan otetaan vain diagnoosin 023 saaneet eläimet, riski vaikuttaa lisääntyvän kolmannen poikimakerran jälkeen. Myös paranemisessa havaittiin eroja; erityisesti hieholehmät vaikuttavat parantuvan muita eläimiä paremmin. Hieholehmät myös siennettiin useamman kerran poikineita nopeammin.

Tutkimuksen varsinainen hypoteesi, eli onko munasarjarakkulasta kärsineiden eläinten tiinehtyminen viivästynyt kontrollieläimiin verrattuna, vahvistettiin tutkimuksessa. Munasarjarakkuladiagnoosin saaneiden eläinten tiinehtyminen viivästyi noin 20 päivällä ja ero kontrolliryhmään oli tilastollisesti erittäin merkitsevä. Mukana analyysissä oli vain aloitushoidot eli ensimmäiset hoitokerrat kultakin eläimeltä. Myös aikaa ensimmäiseen siemennykseen analysoitiin GnRH-injektion saaneiden eläinten osalta. Ensimmäinen siemennys viivästyi noin kahdeksan päivää verrattuna kontrolliin ja ero oli tilastollisesti erittäin merkitsevä. Analyysissä todettiin, myös että munasarjarakkuladiagnoosi lisäsi tiinehtymättömyyttä ja sitä kautta poiston riskiä noin seitsemän prosenttiyksikköä, ero kontrolliryhmään oli tilastollisesti erittäin merkitsevä. Analyysin tulokset sopivat myös aiempien tutkimusten tuloksiin (Borsberry ja Dobson, 1989; Silvia ym., 2002; Peter, 2004).

Hoitomuodon valinta kannattaa tehdä aina tapauskohtaisesti ottaen huomioon erityisesti kiimantarkkailun tehokkuus. Kiimansynkronointiohjelmat ovat usein aikaa vieviä, ja ne vaativat huomattavasti enemmän yksittäisen eläimen käsittelyä kuin muut hoitomuodot. Toisaalta, mikäli kiimantarkkailu ei toimi, iso osa hoidetuista eläimistä voi jäädä siementämättä ajallaan. Kiimantarkkailun toimiessa hoitovaihtoehtoja on enemmän. Mikäli rakkulan tyyppi on saatu määritettyä, luteaalirakkulan hoitoon kannattaa ensisijaisesti käyttää PGF_{2α}:aa, jolla kiimaan tulo on yleensä nopeinta. Tämän tutkimuksen perusteella sekä GnRH että progestageenit soveltuvat hyvin munasarjarakkuloiden hoitoon Suomen olosuhteissa. Jos karjassa on hyvä kiimantarkkailu, GnRH-injektio on hyvä ensisijainen hoitomuoto. Kun poikimisesta on kulunut enemmän aikaa, ja eläin tahdotaan saada nopeammin tiineeksi tai tilan kiimantarkkailussa on korjattavaa, kannattaa harkita progestageenikierukan käyttöä. Progestageenikuurin kanssa kiimantulo tapahtuu yleensä pienemmässä aikaikkunassa, jolloin kiimantarkkailun voi keskittää muutamiin päiviin. Jos taas katsotaan asiaa työmäärän suhteen, GnRH-injektio on näistä hoitovaihtoehdoista yksinkertaisin ja helpoin; eläimen kertakäsittely riittää siemennyksen lisäksi. Kierukkana annostellut progestageenit ovat myös toteutukseltaan melko helppo hoitovaihtoehto, mutta tämä vaatii eläimen käsittelyä kahdesti ja lisäksi kierukka voi pudota ennen hoitojakson loppua. Myös kiimansynkronointiohjelmilla on saatu vaihtelevia tiinehtymistuloksia. Jos rakkulatyyppejä ei ole määritetty, hoitomuoto kannattaa valita follikulaarirakkulan

mukaan, sillä follikulaarirakkulan hoitomuodot tehoavat hyvin myös luteaalirakkuloihin.

Usein myös pohditaan, missä vaiheessa poikimakautta hoito kannattaa aloittaa. Yleensä hoitaminen osoittautui tutkimuksissa kannattavammaksi vaihtoehdoksi kuin hoitamatta jättäminen (De Vries ym., 2006). Mitä aiemmassa vaiheessa munasarjarakkuloita aletaan hoitaa, sitä vähemmän kustannuksia ehtii syntyä pidentyneen poikimavälin ja lisääntyneiden poistojen vuoksi. Toisaalta aikaisessa vaiheessa havaitut munasarjarakkulat katoavat todennäköisemmin itsestään kuin myöhäisemmässä vaiheessa havaitut.

6 KIITOKSET

Haluan kiittää työni ohjaajaa Juhani Taposta pitkäjännitteisestä ja asiantuntevasta ohjauksesta. Excel-avusta haluan kiittää ystäviäni Anne Parviaista ja Sami Kukkosta sekä isääni Seppo Heimosta. Kannustuksesta haluan kiittää ystäviäni ja perhettäni.

7 LÄHTEET

Amiridis, G.S. Comparison of aspiration and hormonal therapy for the treatment of ovarian cysts in cows. *Acta Vet. Hung.* 2009, 57: 521-529.

Bartolome, J.A., Archbald, L.F., Morresey, P., Hernandez, J., Tran, T., Kelbert, D., Long, K., Risco, C.A., Thatcher, W.W. Comparison of synchronization of ovulation and induction of estrus as therapeutic strategies for bovine ovarian cysts in dairy cow. *Theriogenology*. 2000, 50: 815-825.

Bartolome, J.A., Thatcher, W.W., Melendez, P., Risco, C.A., Archbald, L.F. Strategies for the diagnosis and treatment of ovarian cysts in dairy cattle. *JAVMA*. 2005, 9: 1409-1414.

- Bierschwal, C. J., Garverick, H. A., Martin, C. E., Youngquist, R. S., Cantley, T. C., Brown, M. D. Clinical response of dairy cows with ovarian cysts to GnRH. *J. Anim. Sci.* 1975, 41:1660-1665.
- Borsberry, S., Dobson, H. Periparturient diseases and their effect on reproductive performance in five dairy herds. *Vet. Rec.* 1989, 124: 217-219.
- Braw-Tal, R., Pen, S., Roth, Z. Ovarian cysts in high-yielding dairy cows. *Theriogenology*. 2009, 72: 690-698.
- Cairolì, F., Comin, A., Scocca, S., Fazzini, U., De Amicis, I., Battocchio, M. Hormonal and metabolic profiles in postpartum ovarian cysts in dairy cows. *Vet. Res. Commun.* 2008, 32:123-125.
- Calder, M., Salfen, B., Bao, B., Youngquist, R., Garverick, H. Administration of progesterone to cows with ovarian follicular cysts results in a reduction in mean LH and LH pulse frequency and initiates ovulatory follicular growth. *J. Anim. Sci.* 1999, 77: 3037-3042.
- Cantley, T. C., Garverick, H. A., Bierschwal, C. J., Martin, C. E., Youngquist, R. S. Hormonal response of dairy cows with ovarian cysts to GnRH. *J. Anim. Sci.* 1975, 41: 1666-1673.
- Carroll DJ, Pierson RA, Hauser ER, Grummer RR, Combs DK. Variability of ovarian structures and plasma progesterone profiles in dairy cows with ovarian cysts. *Theriogenology*. 1990; 34: 349-70.
- Cole, W. J., Bierschwal, C. J. Youngquist, R. S., Braun Jr, W. F. Cystic ovarian disease in a herd of Holstein cows: a hereditary correlation. *Theriogenology*. 1986, 25: 813-820.
- Cook, D. L., Smith, C. A., Parfet, J. R., Youngquist, R. S., Brown, E. M., Garverick, H. A. Fate and turnover rate of ovarian follicular cysts in dairy cattle. *J. Reprod. Fertil.* 1990, 90:37-46.
- Crane, M. B., Bartolome, J., Melendez, P., de Viers, A., Risco, C., Archbland, L. F. Comparison of synchronization of ovulation with timed insemination and exogenous progesterone as therapeutic strategies for ovarian cysts in lactating dairy cows. *Theriogenology*. 2006a, 65: 1563-1574.

- Crane, M.B., Melendez, P., Bartolome, J., de Vries, A., Risco, C., Archbald, L.F. Association between milk production and treatment response of ovarian cysts in lactating dairy cows using the Ovsynch protocol. *Theriogenology*. 2006b, 66: 1243-1248.
- Day, N. The diagnosis, differentiation and pathogenesis of COD. *Vet. Med.* 1991, 6: 753-760.
- De Vries, A., Crane, M.B., Bartolome J.A., Melendez, P., Risco C.A., Archbald L.F. Economic comparison of timed artificial insemination and exogenous progesterone as treatments for ovarian cysts. *J. Dairy Sci.* 2006, 89:3028-3037.
- Dinsmore, R.P., White, M.E., English, P.B. An evaluation of simultaneous GnRH and cloprostenol treatment of dairy cattle with cystic ovaries. *Can. Vet. J.* 1990, 31: 280-284.
- Dobson, H., Rankin, J.E., Ward, W.R. Bovine cystic ovarian disease: plasma hormone concentrations and treatment. *Vet Rec.* 1977, 101: 459-461.
- Dolan S., Evans N.P., Richter T.A., Nolan A.M. Expression of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin-releasing hormone receptor in sheep spinal cord. *Neurosci. Lett.* 2003, 346: 120-122.
- Douthwaite, R., Dobson H. Comparison of different methods of diagnosis of cystic ovarian disease in cattle and an assessment of its treatment with a progesterone-releasing intravaginal device. *Vet Rec*, 2000: 147: 355-359.
- Elmore R. G., Bierschwal C. J., Youngquist R. S., Cantley, T.C., Garverick, H. A., Kesler, D. J. Clinical response of dairy cows with ovarian cysts following treatment with 10,000 IU HCG or 100 mg GnRH. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 1975, 70:1346-1349.
- Farin, P.W., Youngquist R.S., Parfet, J.R., Garverick, H.A. Diagnosis of luteal and follicular ovarian cysts in dairy cows by sector scan ultrasonography. *Theriogenology* 1990, 34: 633-642.
- Garverick, H. A. Ovarian follicular cysts in dairy cows. *J Dairy Sci.* 1997, 80: 995-1004.

- Gundling, N., Drews, S., Hoedemaker, M. Comparison of two different programmes of ovulation synchronization in the treatment of ovarian cysts in dairy cows. *Reprod. Dom. Anim.* 2009, no. doi: 10.1111/j.1439-0531.2009.01342.x
- Gümen, A., Sartori, R., Costa, F., Wiltbank, M. A GnRH/LH surge without subsequent progesterone exposure can induce development of follicular cysts. *J. Dairy Sci.* 2002a, 85:43-50.
- Gümen, A., Wiltbank, C. An alteration in the hypothalamic action of estradiol due to lack of progesterone exposure can cause follicular cysts in cattle. *Biol. Reprod.* 2002b, 66: 1689-1695.
- Hatler, T.B., Hayes S.H., Anderson L.H., Silvia W.J. Effect of a single injection of progesterone on ovarian follicular cysts in lactating dairy cows. *Vet. J.* 2006, 172: 329-333.
- Iwakuma, A., Suzuki, Y., Haneishi, T., Kajisa, M., Kamimura, S. Efficacy of intravaginal progesterone administration combined with prostaglandin F₂ α for cystic ovarian disease in Japanese black cows. *J. Vet. Med. Sci.* 2008, 70: 1077-1083.
- Jackson, R. A., Wills, J. R., Kendall, N. R., Green, M. J., Murray, R. D. Dobson H. Energy metabolites in pre- and postpartum dairy cattle as predictors of reproductive disorders. *Vet. Rec.* 2011, 168: 562-567.
- Johnson, A., Ulberg, L. Influence of exogenous progesterone on follicular cysts in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 1967, 50: 758-761.
- Kesler, D. J., Garverick, H. A., Caudle, A. B., Bierschwal, C. J., Elmore, R. G., Youngquist, R. S. Clinical and endocrine responses of dairy cows with ovarian cysts to GnRG and/or PGF₂ α . *J. Anim. Sci.* 1978, 46: 719-725.
- Kesler, D. J., Elmore, R. G., Brown, E. M., Garverick, H. A. Gonadotropin releasing hormone treatment of dairy cows with ovarian cysts. I. Gross ovarian morphology and endocrinology. *Theriogenology.* 1981, 16: 207-217.
- Kesler, D. J., Garverick, H. A. Ovarian cysts in dairy cattle: a review. *J. Anim. Sci.* 1982, 55: 1147-1159.

- Kim, S. Kengaku, K., Tanaka, T., Kamomae, H. The therapeutic effects of a progesterone-releasing intravaginal device (PRID) with attached estradiol capsule on ovarian quiescence and cystic ovarian disease in postpartum dairy cows. *J. Reprod. Develp.* 2004, 50: 341-348.
- Kinder, J., Kojima, F., Bergfeld, E., Wehrman, M., Fike, K. Progestin and estrogen regulation of pulsatile LH release and development of persistent ovarian follicles in cattle. *J. Anim Sci.* 1996, 74: 1424-1440.
- Leslie, K.E., Bosu, W.T. Plasma progesterone concentrations in dairy cows with cystic ovaries and clinical responses following treatment with fenprostalene. *Can Vet J.* 1983, 24: 352-356.
- Lievaart, JJ., Parlevliet, JM., Dieleman, SJ., Rientjes, S., Bosman, E., Vos, PL. Transvaginal aspiration as first treatment of ovarian follicular cysts in dairy cattle under field circumstances. *Tijdschr Diergeneeskd.* 2006, 131: 438-442. Tiivistelmä.
- Lopez-Diaz M. C., Bosu W. T. K. A review and an update of cystic ovarian degeneration in ruminants. *Theriogenology.* 1992, 37: 1163-1183.
- López-Gatius, F., López-Bejar, M., Reproductive performance of dairy cows with ovarian cysts after different GnRH and cloprostenol treatments. *Theriogenology.* 2002, 58: 1337-1348.
- López-Gatius, F., Santolaria, P., Yániz, J., Fenech, M., López-Bejar, M. Risk factors for postpartum ovarian cysts and their spontaneous recovery or persistence in lactating dairy cows. *Theriogenology.* 2002, 58: 1623-1632.
- Maa- ja Metsätalousministeriön asetus lääkkeiden käytöstä ja luovutuksesta eläinlääkinnässä 6/EEO/2008, Liite 2, Luku 3. http://www.mmm.fi/attachments/elo_elainlaakintolainsaadanto/b-osio/6DXZCj9kA/6_eeo_2008_fi.pdf Haettu 29.11.2014.
- Nanda, A.S., Ward, W.R., Williams, P.C.W., Doubson, H. Retrospective analysis of the efficacy of different hormone treatments of cystic ovarian disease in cattle. *Vet. Rec.* 1988, 122: 155-158.
- Nelson, S. T., Martin, A. D., Østerås, O. Risk factors associated with cystic ovarian disease in Norwegian dairy cattle. *Acta Vet. Scand.* 2010, 52: 60-69.

Noakes, D.E. Endogenous and exogenous control of ovarian cyclicity. Teoksessa: Noakes, D.E., Timothy J.P., England G.C.W (toim): Veterinary reproduction and obstetrics. 9. p. Saunders, Kiina 2009. S. 439-449.

O'Connor, M.L. Estrus Detection. Teoksessa: Current therapy in large animal theriogenology. 2.p. Saunders, USA 2007: 270-278.

Palomar M.M., Acosta, J.C., Salvetti, N.R., Berberis, F., Beldomenico, P.M., Garnero, O., Ortega, H.H. Treatment of cystic ovarian disease with Naloxone in high production dairy cows. J. Vet. Pharmacol. Therap. 2008, 31: 184-186.

Parkinson, T. Infertility and subfertility in the cow: structural and functional abnormalities, management deficiencies and non-specific infections. Teoksessa: Noakes, D.E., Timothy J.P., England G.C.W (toim): Veterinary reproduction and obstetrics. 9. p. Saunders, Kiina 2009. S. 439-449.

Peter, A. T. Infertility due to abnormalities of the ovaries. Teoksessa: Youngquist, RS (toim): Current therapy in large animal theriogenology. WB Saunders, Philadelphia 1997. S. 349-354.

Peter, A. T. Managing of postpartum health and cystic ovarian disease. Esitetty kongressijulkaisussa: Eighteenth Annual Western Canadian Dairy Seminar: Advances in Dairy Technology. Alberta, Kanada 2000. S. 85-99.

Peter, A. T. An update on cystic ovarian degeneration in cattle. Reprod. Dom. Anim. 2004, 39: 1-7.

Probo, M., Comin, A., Mollo, A., Cairoli, F., Giuseppe, S., Veronesi, M. C. Reproductive performance of dairy cows with luteal or follicular ovarian cysts after treatment with buserelin. Anim. Reprod. Sci. 2011a, 127: 135-139.

Probo, M., Comin, A., Cairoli, F., Faustini, M., Kindahl, H., De Amicis, I., Veronesi, M. C. Selected metabolic and hormonal profiles during maintenance of spontaneous ovarian cysts in dairy cows. Reprod. Dom. Anim. 2011b, 46: 448-454.

Pursley, JR., Mee, M.O., Wiltbank, M.C. Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF2alpha and GnRH. Theriogenology. 1995, 44: 915-923.

Rizzo, A., Minoia, G., Trisolini, C., Mutinati, M., Spedicato, M., Manca, R., Sciorsci, R.L. Renin and ovarian vascularization in cows with follicular cysts after epidural administration of a GnRG analogue. *Anim. Reprod. Sci.* 2009, 116: 226-232.

Rizzo A., Cosola C., Mutinati M., Spedicato M., Minoia G., Sciorsci R.L. Bovine ovarian follicular cysts: in vitro effects of lecerelin a GnRH analogue. *Theriogenology*. 2010, 1559-1569.

Rizzo, A., Campanile, D., Mutinati, M., Minoia, G., Spedicato, M., Sciorsci, R. L. Epidural vs intramuscular administration of lecerelin, a GnRH analogue, for the resolution of follicular cysts in dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 2011a, 126: 19-22.

Rizzo A., Spedicato M., Mutinati M., Minoia G., Pantaleo M., Sciorsci R.L. In vivo and in vitro studies of the role of adrenergic system and follicular wall contractility in the pathogenesis and resolution of bovine follicular cysts. *Theriogenology*. 2011b, 76: 1526-1531.

Rodríguez F.M., Salvetti N.R., Panzani C.G., Barbeito C.G., Ortega H.H., Rey F. Influence of insulin-like growth factor-binding proteins-2 and -3 in the pathogenesis of cystic ovarian disease in cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 2011, 128: 1-10.

Roth, Z., Biran, D., Lavon, Y., Dafni, I., Yakobi, S., Braw-Tal, R. Endocrine milieu and developmental dynamics of ovarian cysts and persistent follicles in postpartum dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2012, 95: 1729-1737.

Silvia, W.J., Hatler, T.B., Nugent, A.M., da Fonseca, L. F. L. Ovarian follicular cysts in dairy cows: an abnormality in folliculogenesis. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2002, 82-3: 295-306.

Todoroki, J., Yamakuchi, H., Mizoshita, K., Kubota, N., Tabara, N., Noguchi, J., Kikuchi, K., Watanabe, G., Taya, K., Kaneko, H. Restoring ovulation in beef donor cows with ovarian cysts by progesterone-releasing intravaginal silastic devices. *Theriogenology*. 2001, 55: 1919-1932.

Vanholder, T., Opsomer, G., de Kruif, A. Aetiology and pathogenesis of cystic ovarian follicles in dairy cattle: a review. *Reprod. Nutr. Dev.* 2006, 46:105-119.

Watson CL, Cliff AJA. Survey of cystic ovarian disease in practice. *Bov Pract.* 1997, 31:15-18.

Wiltbank, M. C., Gümen, A., Sartori, R. Physiological classification of anovulatory conditions in cattle. *Theriogenology.* 2002, 57: 21-52.

Woluums, A. R., Peter, A. T. Cystic ovarian condition in cattle. Part II. Pathogenesis and treatment. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 1994, 16: 1247-1254.

Zulu, V.C., Nakao, T., Yamada, K., Moriyoshi, M., Nakada, K., Sawamukai, Y. Clinical response of ovarian cysts in dairy cows after PRID treatment. *J. Vet. Med. Sci.* 2003, 65: 57-62.